

Lactonsynthesen über CH_2 -acide Komponenten

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Bernd Spur
aus Aachen

Düsseldorf 1979

Lactonsynthesen über CH_2 -acide Komponenten

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Bernd Spur
aus Aachen

Düsseldorf 1979

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Leiden



1. Berichterstatter : Prof. Dr. L. Birkofer
2. Berichterstatter : Prof. Dr. W. Kuchen

Tag der mündlichen Prüfung : 18. 12. 1979

	Seite
A. Einleitung	1
B. Theoretischer Teil	5
<u>I</u> 1. 6-Ringlactonsynthese durch TiCl_4 /Pyridin Katalyse	6
2. 6-Ringlactonsynthese durch Piperidinacetat/ β -Alanin katalysierte Knoevenagel-Reaktion	10
3. 6-Ringlactonsynthese durch Acylierung mit CH_2 -aciden Verbindungen mit anschließendem Lactonringschluß	14
4. 5-Ringlactonsynthese durch Wittig-Horner Reaktion	18
5. Umsetzung von β -Hydroxyoxo-Verbindung mit Phosphono- essigsäuretrimethylester (Wittig-Horner-Variante)	20
6. 6-Ringlactonsynthese durch Phasentransferkatalyse	22
7. Synthese 5,5-Disubst.-2-oxo-tetrahydrofurane	24
8. Synthese von 3-Methylendisubst.-2-oxo-tetrahydro- furanen (α -Methylendisubst.- γ -butyrolactone)	27
9. Synthese von 3-Methylenmonosubst.-2-oxo-tetrahydro- furanen (α -Methylenmonosubst.- γ -butyrolactone)	30
10. Siliziumhaltige Wittig-Horner-Reagenzien	34
11. 3-Methylenmonosubst.-2-oxo-tetrahydrofurane aus 3-Phosphonolactonen	36
12. Synthese von 3-Dicyanomethylen-2,3-dihydro-2-indolon und 3-Diethylphosphonomethylen-2,3-dihydro-2-indolon	40
13. Synthese Subst.-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyrane durch Umlagerung von α -Methylensubst.- γ -lactonen	42
14. Synthese von 5,5-Disubst.-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyrane	49
<u>II</u> . Reaktives Verhalten der Doppelbindung bei 6- und 5-Ringlactonen	
1. Umsetzung 3-Subst.-5,5-Dialkyl-2-oxo-5,6-dihydro- 2H-pyrane mit Diazoalkanen	51
2. Umsetzung von α -Methylensubst.- γ -lactonen mit Diazo- alkanen	57
3. Diels-Alder-Reaktion von α -Methylensubst.- γ -lacton mit Cyclopentadien	60

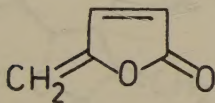
4. Synthese 4,5,5-trisubst.-2-Oxo-5,6-dihydro-2H-pyrane	61
5. Umsetzung subst.-2-Oxo-5,6-dihydro-2H-pyrane mit Brom	62
III. Umsetzung von Tetrahydrofuran-2,3-dionen mit Toluol-	
sulfonsäurehydrazid	66
C. Zusammenfassung	67
D. Experimenteller Teil	72
E. Literaturverzeichnis	148
F. Spektrenanhang	158

A. Einleitung

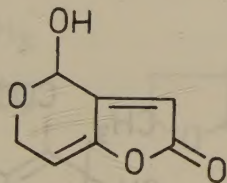
=====

Zahlreiche physiologisch aktive Substanzen enthalten als Strukturelement einen ungesättigten Lactonring. Das Vorhandensein einer Doppelbindung in α,β -Stellung oder einer exocyclischen Doppelbindung in α -Stellung scheint von besonderer Bedeutung für eine biologische Wirksamkeit zu sein.

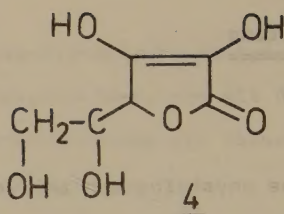
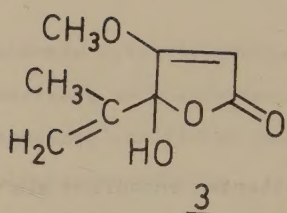
Am häufigsten treten in der Natur 5- und 6-Ringlactone auf. Steigendes Interesse auf dem Gebiet von einfachsten ungesättigten γ -Lactonen wurde durch die Entdeckung vieler Naturprodukte ausgelöst wie z.B. Protoanemonin(1), Clavacin(2), Penicillsäure(3), Vitamin C (4) und andere mehr, die hohe antibiotische Wirkungen zeigen. Alle diese Verbindungen besitzen antibiotische Aktivitäten in Verbindung mit starken bakteriziden Eigenschaften. Viele Untersuchungen haben ergeben, daß die ungewöhnlich spezifische Wirkung von diesen Antibiotika hauptsächlich auf das Vorhandensein eines ungesättigten Lactonrings zurückzuführen ist und auf Art und Stellung von weiteren funktionellen Gruppen 1 - 10).



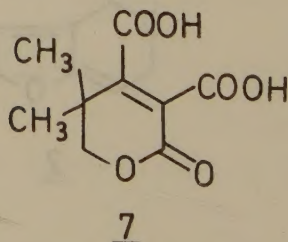
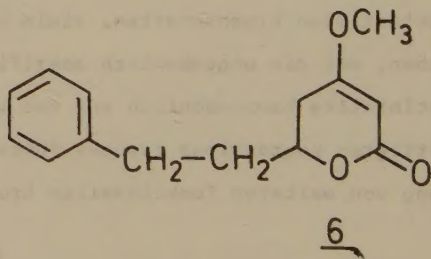
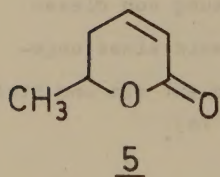
1



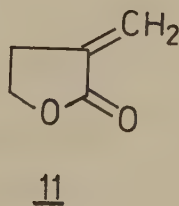
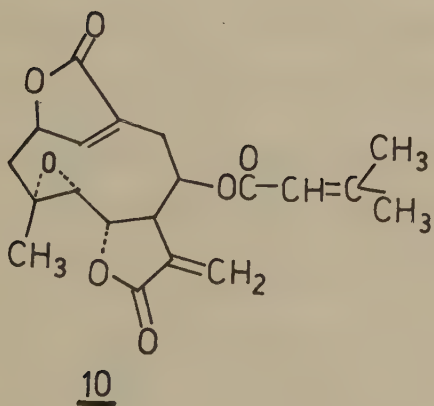
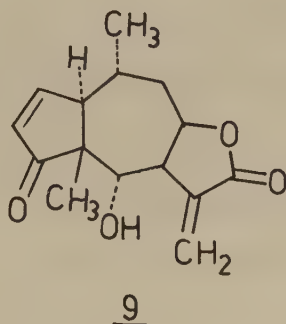
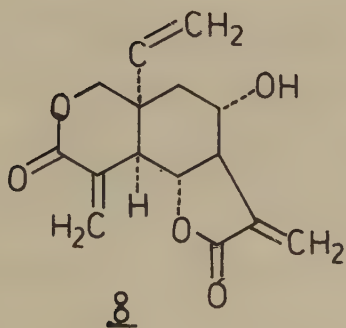
2



Auch werden in der Natur einfache , -ungesättigte 6-Ring-lactone gefunden. So wurde Parasorbinsäure (5) aus unreifen Vogelbeeren isoliert ¹¹⁾. Zu den biologisch wirksamen Inhaltsstoffen der Kava-Droge (*Piper methysticum* Forst) gehört das Dihydrokawain (6) ^{12,13)}. Aus dem trockenen Milchsaft von *Euphorbia biglandulosa* Desf. wurde von G. Falsone das Calciumsalz der 5,5-Dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3,4-dicarbonsäure (7) isoliert ¹⁴⁾. Weiter findet man bei substituierten 5,6-Dihydro- α -pyronen zum Teil antibiotische, fungicide, insektizide und pflanzenwachstumshemmende Eigenschaften ¹⁵⁻²⁰⁾.



Die Klasse der α -Methylenlactone ist in den letzten Jahren in den Vordergrund getreten, seitdem intensives Suchen nach Antitumorwirkstoffen pflanzlichen Ursprungs zur Isolierung von zahlreichen cytotoxischen Sesquiterpenlactonen wie Vernolepin(8), Helenalin(9) und Elephantin(10) geführt hat ²¹⁻²⁴). Selbst der Grundkörper dieser Reihe, α -Methylenbutyrolacton (11), zeigt eine Antitumorwirkung ²⁵).



Aus einer Reihe von Untersuchungen geht hervor, daß eine α -Methylen- γ -butyrolactongruppe hauptsächlich für die biologische Aktivität dieser Verbindungen verantwortlich ist. Als reaktiver Michael-Acceptor kann diese α -Methylen-Gruppe als Alkylierungsmittel für L-Cystein wie auch für Mercapto und andere nukleophile Gruppen an Enzymen wirken ²⁶⁻³⁰).

Lactone stellen darüberhinaus wertvolle Ausgangsverbindungen für die Synthese heterocyclischer Verbindungen dar ³¹).

Aus diesen Gründen sind einfache Synthesen, die zu ungesättigten Lactonen führen und in weitem Maße verallgemeinerungsfähig sind, von besonderem Interesse.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist aus einfach zugänglichen Ausgangssubstanzen ungesättigte 5- und 6-Ringlactone herzustellen, sowie die Synthese von 7. Darüberhinaus soll das chemische Verhalten der Doppelbindung bei 5- und 6-Ringlactonen untersucht werden.

B. Theoretischer Teil

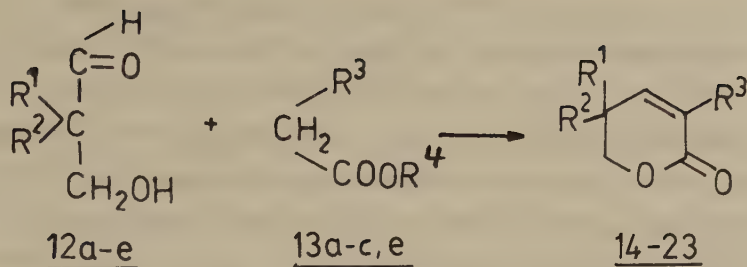
Lactone sind cyclische Ester, die in ihrem chemischen Verhalten den normalen Estern entsprechen. Am häufigsten werden Lactone durch Kondensation cyclisierbarer Vorstufen synthetisiert. Daneben sind Umlagerungsreaktionen bzw. Ringschlüsse mit Kohlenmonoxid und Metallcarbonylen, die zumeist bei 280 - 300 bar CO-Druck im Autoklaven ablaufen, von untergeordneter Bedeutung. Die direkte Oxidation cyclischer Ketone mit anorganischen und organischen Peroxiden (Bayer-Villiger-Reaktion) stellt einen brauchbaren Weg zur Synthese von Lactonen dar, wird aber im allgemeinen für mittlere Ringgrößen verwendet. Auch wird in der Literatur über photoinduzierte Lactonsynthesen berichtet, die sich unterteilen in Photocyclisierung, Photocycloaddition, Photooxidation und Photoumlagerungen³²⁾. Daneben existieren noch eine Reihe spezieller Lactonsynthesen, auf die allerdings nicht näher eingegangen werden soll.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Synthese von Lactonen durch katalysierte Kondensation cyclisierbarer Vorstufen mit CH_2 -aciden Komponenten (Knoevenagel-, Wittig-Horner Komponenten). Ausgangssubstanzen sind die bequem zugänglichen β -Hydroxyoxo-Verbindungen (Aldole) sowie α -Hydroxyoxo-Verbindungen (Acyloine). CH_2 -acide Komponenten können durch folgende Gruppen aktiviert werden: CO-Alkyl, CO-Aryl, CHNH -Aryl, CH-NH -Alkyl, COOR, COOH, CN, NO_2 , quartäres Ammonium, SO_2 , S, Aryl, bestimmte Heterocyclen sowie neuerdings auch PO(OR)_2 . Für die Lactonsynthese eignen sich nur die CH_2 -aciden Komponenten, die über eine Säure bzw. Estergruppe verfügen.

I. 1. 6-Ringlactonsynthese durch TiCl_4 /Pyridin Katalyse

Wie wir bereits früher zeigen konnten ^{33,34}), lassen sich β -Hydroxyoxo-Verbindungen mit Knoevenagel-Komponenten wie Malonsäure, Malonsäurehalbester und Malonsäurediester in einer einstufigen Synthese zu α,β -ungesättigten 6-Ringlactonen umsetzen. Von entscheidender Bedeutung ist hierbei die Wahl des Katalysators. Wie aus der Literatur zu entnehmen ist, wurde TiCl_4 /Base in der letzten Zeit als Katalysator für die Knoevenagel-Kondensation verwendet ³⁵⁻³⁹). Wir fanden, das sich dieser Katalysator zur Lactonsynthese eignet, da er sowohl die Knoevenagel-Kondensation als auch die Lactonisierungsreaktion unter milden Bedingungen katalysiert. Den Mechanismus dieser Reaktion haben wir bereits ausführlich diskutiert, wir stellten dabei fest, daß Knoevenagel-Kondensation und Lactonisierung gleichzeitig ablaufen ^{33,34}).

Wie im folgenden gezeigt wird, lassen sich auch schwächer aktivierte Knoevenagelkomponenten, subst. β -Ketoester mit Erfolg zu Lactonen cyclisieren. Auch konnte nach diesem Verfahren Cyanessigsäureethylester (13c) und sogar Phosphonoessigester (13d), eine Wittig-Horner-Komponente, mit Erfolg zur Synthese eingesetzt werden. Formelschema I zeigt die durch TiCl_4 /Pyridin (im folgenden als Kat. I bezeichnet) katalysierte Knoevenagel-Reaktion erhaltenen 3,5,5-trisubstituierten-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyrane.



12	R ¹	R ²
a	CH ₃	CH ₃
b	CH ₃	C ₂ H ₅
c	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
d	CH ₃	C ₃ H ₇
e	CH ₃	C ₉ H ₁₉

13	R ³	R ⁴
a	COCH ₃	C ₂ H ₅
b	COCH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂ H ₅
c	CN	C ₂ H ₅
e	PO(OC ₂ H ₅) ₂	C ₂ H ₅

	R ¹	R ²	R ³
<u>14</u>	CH ₃	CH ₃	COCH ₃
<u>15</u>	CH ₃	C ₂ H ₅	COCH ₃
<u>16</u>	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	COCH ₃
<u>17</u>	CH ₃	C ₃ H ₇	COCH ₃
<u>18</u>	CH ₃	C ₉ H ₁₉	COCH ₃
<u>19</u>	CH ₃	CH ₃	COCH ₂ CH ₂ CH ₃
<u>20</u>	CH ₃	CH ₃	CN
<u>21</u>	CH ₃	C ₂ H ₅	CN
<u>22</u>	CH ₃	CH ₃	PO(OC ₂ H ₅) ₂
<u>23</u>	CH ₃	C ₂ H ₅	PO(OC ₂ H ₅) ₂

Bei der Umsetzung der β -Hydroxyoxoverbindungen 12a-e mit Acetessigsäureethylester (13a) liegen die Ausbeuten im Bereich von 60 - 80%. Diese Umsetzung ist generell auf β -Ketoester anwendbar; so reagierte auch der 3-Oxohexansäureethylester (13b) glatt in der gewünschten Weise zu 19. Die Umsetzungen der Aldole mit Cyanessigester lieferte dagegen unter diesen Bedingungen geringere Ausbeuten. Die stark unterschiedliche Aktivierung der CH_2 -Gruppe scheint dafür verantwortlich zu sein. Wie von W. Lehnert gezeigt wurde ³⁸⁾, lassen sich auch CH_2 -acide Phosphonsäureester und Phosphonoessigester durch TiCl_4 /Base im Sinne einer Knoevenagel-Reaktion mit Aldehyden und einigen Ketonen umsetzen. Eine Abspaltung des Phosphonsäurerestes dieser Wittig-Horner-Olefinierungsreagenzien wurde dabei nicht beobachtet. Dieser Befund veranlaßte uns, auch Phosphonoessigsäuretriethylester (13d) mit β -Hydroxyoxoverbindungen umzusetzen. Unter den beschriebenen Bedingungen setzte sich 13d nur sehr langsam und in mässigen Umfang (40 - 50%) zu den 3-Phosphonolactonen 22,23 um. Die Verwendung von stärkeren Basen wie N-Methylmorpholin oder Triethylamin führte zu N-haltigen Produkten, die nicht weiter untersucht wurden. Auch der Ersatz der Hälfte der benötigten Menge an Base durch das Carbanion von 13d führte zu keiner wesentlichen Steigerung der Ausbeute. Lediglich eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 200 h und Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 30 - 40°C führte zu einem Umsatz von 70 - 80%. Eine Wittig-Horner-Olefinierung wurde auch von uns in keinem Fall beobachtet. Die Lactone 22 und 23 zeigen für das Vinylproton in 4-Stellung ein Signal im Bereich von $\delta = 7,5 - 7,8\text{ppm}$, das durch Kopplung mit dem benachbarten Phosphoratom in ein Dublett mit einer

Kopplungskonstanten $J_{\text{HP}} = 19 \text{ Hz}$ aufgespalten ist.

Alle diese Befunde zusammen sprechen dafür, daß Knoevenagel-Kondensation und Lactonisierung wie oben erwähnt, gleichzeitig stattfinden muß, denn nur cis-substituierte Knoevenagel-Kondensationsprodukte können zu Lactonen cyclisieren.

$\text{TiCl}_4/\text{Base}$ ergibt jedoch mit Aldehyden und Knoevenagel-Komponenten ein Gemisch der zwei möglichen cis-trans Isomeren ³⁶⁾. Nur im Falle von Phosphonoessigester wird ausschließlich das cis-Isomer gebildet ³⁸⁾.

Gaschromatographisch-massenspektrometrisch konnten aus dem Reaktionsgemischen nur nicht umgesetzte Ausgangssubstanzen sowie entstandenes ungesättigtes Lacton nachgewiesen werden. Nebenprodukte, die für eine andere Reaktionsweise sprechen, wurden nicht gefunden.

$\text{TiCl}_4/\text{Base}$ ist als Katalysator für schwach aktivierte Knoevenagel-Komponenten wie Malonsäure, Malonsäureester, β -Ketoester, und Phosphonoessigester sehr gut geeignet. Der Nachteil dieses Katalysators liegt bei dem relativ hohen Lösungsmittelverbrauch (THF) und der damit verbundenen Begrenzung der Ansatzgröße (max. 0,1 mol).

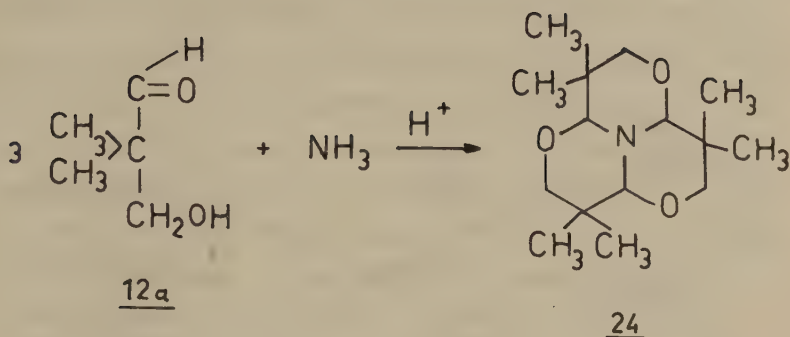
Aus diesem Grunde suchten wir nach einem geeigneten Katalysator, der es ermöglicht, stärker aktivierte Knoevenagel-Komponenten mit β -Hydroxyoxo-Verbindungen zu ungesättigten Lactonen umzusetzen.

I. 2. 6-Ringlactonsynthese durch Piperidinacetat/P-Alanin
katalysierte Knoevenagel-Reaktion

Eine Durchsicht durch die Literatur ergab, daß für die Knoevenagel-Kondensation häufig Amine wie Piperidin, Pyridin oder Triethylamin bzw. deren Salze verwendet werden. Unter den weitverbreiteten Katalysatoren befinden sich auch Alkalicarbonate, die jedoch auch in der Lage sind, unerwünschte Aldol-Kondensation zu katalysieren. Weniger häufig werden quarternäre Ammoniumhydroxyde und stark basische Ionenaustauscher verwendet. Natriumhydroxid findet sehr häufig für die Kondensation von Aldehyden mit Cyansäure Verwendung. Weitere Katalysatoren sind Essigsäureanhydrid und Zinkchlorid. Auch über die Verwendung von Kaliumfluorid wurde ausführlich berichtet ⁴⁰⁾.

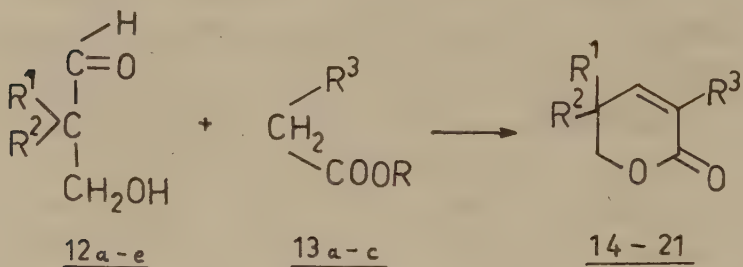
Die Verwendung basischer Katalysatoren erwies sich als vollkommen ungeeignet für unseren Zweck. Sie führen zu einer Spaltung der Aldole und ergeben als einzige Produkte subst. Acrylsäuren. Auch die Verwendung stark saurer Katalysatoren führt nicht zum Ziel. Das 3-Cyano-5,5-dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (20) wurde durch Ammoniumacetat, Essigsäure Katalyse hergestellt ⁴¹⁾. Jedoch treten bei Verwendung dieses Katalysators beachtliche Mengen an 4,4,8,8,12,12-Hexamethyl-2,6,10-trioxa-13-aza-tricyclo 7,3,1,0 ^{5,13} -tridecan (24) auf, welches als Reaktionsprodukt von Aldol 12a mit Ammoniak aufzufassen ist. ^{42,43)}

In "Organic Reactions" wird über die Umsetzung von Aldol 12a mit Malonsäure in Gegenwart ammoniakalischer Alkohollösung berichtet, die angeblich zu den ungesättigten 5,5-Dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran und deren in 3-Stellung substituierter Carbonsäure führen sollen ^{40,44)}.



Bei Wiederholung dieses Versuches unter den dort angegebenen Bedingungen ⁴⁴⁾ erhielten wir ein Produkt, welches die gleichen angegebenen physikalischen Daten aufwies wie dort berichtet, sich jedoch als das bereits vorhin erwähnte Reaktionsprodukt 24 von Aldol 12a mit Ammoniak herausstellte (NMR-IR-MS identisch). Die 3 subst. Carbonsäure hatten wir bereits früher durch TiCl_4 /Pyridin Katalyse erhalten ^{33,34)}. Aus diesem Grunde sind ammoniumsalzhaltige Katalysatoren wenig geeignet, um eine eindeutige Reaktion zu erzielen. Wie aus der Literatur zu entnehmen war, ist Piperidinacetat als Katalysator für die Knoevenagel-Reaktion sehr gut geeignet. Das von Proud für stark aktivierte Knoevenagel-Komponenten eingeführte β -Alanin als Katalysator wird häufig für die Kondensation mit Malonsäuredinitril verwendet ⁴⁵⁾. Schließlich fanden wir eine Mischung aus Piperidinacetat/ β -Alanin im Verhältnis 10 : 1 als hochwirksamen Katalysator für die Knoevenagel-Kondensation und als schwach saure Substanz für die Lactonisierung (Umesterung) geeignet.

Formelschema II zeigt die durch Piperidinacetat/ β -Alanin (im folgenden als Kat. II bezeichnet) synthetisierten 3,5,5-Tri-subst.-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyrane.



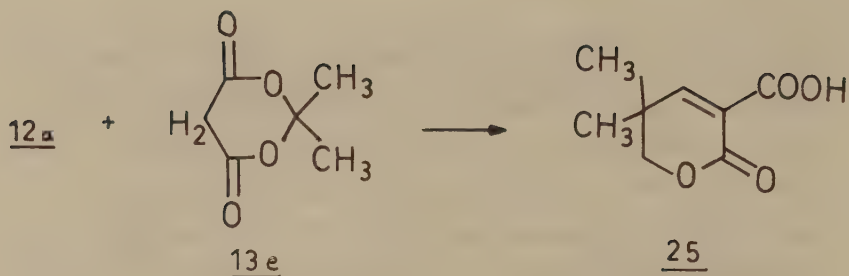
12	R ¹	R ²
a	CH ₃	CH ₃
b	CH ₃	C ₂ H ₅
c	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
d	CH ₃	C ₃ H ₇
e	CH ₃	C ₉ H ₁₉

13	R ³	R ⁴
a	COCH ₃	C ₂ H ₅
b	COCH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂ H ₅
c	CN	C ₂ H ₅

	R ¹	R ²	R ³
<u>14</u>	CH ₃	CH ₃	COCH ₃
<u>15</u>	CH ₃	C ₂ H ₅	COCH ₃
<u>16</u>	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	COCH ₃
<u>17</u>	CH ₃	C ₃ H ₇	COCH ₃
<u>18</u>	CH ₃	C ₉ H ₁₉	COCH ₃
<u>19</u>	CH ₃	CH ₃	COCH ₂ CH ₂ CH ₃
<u>20</u>	CH ₃	CH ₃	CN
<u>21</u>	CH ₃	C ₂ H ₅	CN

Die Umsetzung von Aldolen mit β -Ketoestern führt zu den 3-Acetyl(Butyryl)-5,5-disubst.-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyranen 14-19, jedoch liegen die Ausbeuten bei ca. 40 %. Kat. I liefert zwar höhere Ausbeuten für kleinere Umsetzungen, jedoch können bei Verwendung von Kat. II die Ansätze beliebig vergrößert werden. Wir führten die Umsetzung in der Größenordnung bis 1 mol durch.

Die besten Ergebnisse erzielten wir mit diesem Katalysator bei Verwendung starkaktivierter Knoevenagel-Komponenten wie Cyanessigester. Die Lactone 20 und 21 fielen mit über 90 %iger Ausbeute und ohne Nebenprodukte an. Die Knoevenagel-Kondensation und Lactonisierung muß auch bei diesem Katalysator synchron verlaufen; und es lassen sich auch nur β -hydroxy-oxo-Verbindungen einsetzen, bei denen die OH-Gruppe frei ist. Verwendet man OH-geschützte Aldole bei der Umsetzung mit Cyanessigsäureester, so können E und Z Form erhalten werden. Jedoch wurde nur ein Isomeres gefunden und zwar nur das E-Isomer ⁴⁵⁾. Nach Zabicky ⁴⁶⁾ und Schwarz ⁴⁷⁾ entstehen bei der Kondensation von aliphatischen und aromatischen Aldehyden mit Cyanessigsäureester jeweils nur diejenigen Isomeren, in denen Cyano- und Alkyl- bzw. Aryl-Gruppen cis ständig sind (E-Isomer). Für eine Lactonbildung kann jedoch nur ein Z-Isomer verwendet werden. Wir schließen daraus, daß die Knoevenagel-Kondensation niemals im ersten Reaktionsschritt stattfinden darf, sondern nur gleichzeitig mit der Lactonbildung. Dies erklärt auch, warum basische Katalysatoren, die nur eine Knoevenagel-Kondensation katalysieren, für die Lactonbildung nicht eingesetzt werden können und warum sie substituierte Acrylsäuren bilden.



Die Umsetzung von 12a mit Malonsäurecycl.-isopropylidenester ("Meldrum's Säure") (13e), der eine hochreaktive Knoevenagel-Komponente darstellt, führte in Gegenwart von Kat. II zur 5,5-Dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbonsäure (25), jedoch nur mit mäßiger Ausbeute. Andere Umsetzungsverfahren wie von E. J. Corey für sterisch stark abgeschirmte Aldehyde in Pyridin als Lösungsmittel angegeben ⁴⁸⁾, führten vermehrt zur Bildung von Polymerisaten. Auch die Thermolyse von "Meldrum's Säure" (13e) in Gegenwart von 12a ohne Lösungsmittel ^{49,50)} lieferte hauptsächlich Polymerisationsprodukte.

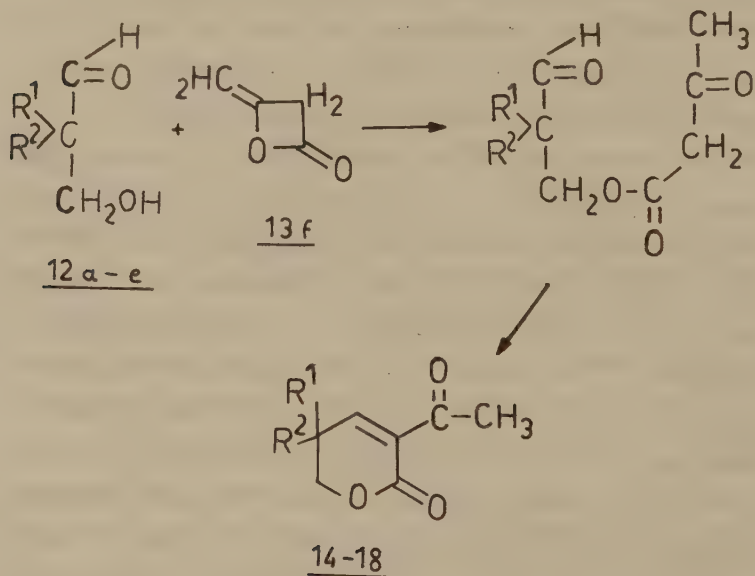
3. 6-Ringlactonsynthese durch Acylierung mit CH₂-aciden Verbindungen mit anschließendem Lactonringschluß durch Kat. II

Es ist bekannt, daß Diketen mit Alkoholen zu Acetessigsäureestern reagiert. E. Lacey konnte bereits zeigen, daß α -Hydroxy-oxo- und β -Hydroxy-oxo-Verbindungen mit Diketen 3-Acetyl-2(5)-furanone und 3-Acetyl-2H-pyranone ergeben ⁵¹⁾. Die Umsetzung von Diketen mit alkoholischen OH-Gruppen wird sowohl durch Säuren als auch durch Basen wie Natriumalkoholat oder

tertiäre Amine (Triethylamin) katalysiert. E. Lacey setzte die Hydroxy-oxo-Verbindungen in der Siedehitze in Gegenwart von Triethylamin unter gleichzeitiger Wasserentfernung zu den ungesättigten Lactonen um. Dabei war sehr darauf zu achten, daß Diketen nicht mit den flüchtigen Aminen in der Gasphase in Kontakt kam, was zu Polymerisation führte.

Wir verwendeten für die Acylierung der β -Hydroxy-oxo-Verbindungen mit Diketen das von W. Steglich und G. Höfle ⁵²⁾ eingeführte 4-Dimethylaminopyridin (DMAP). Diese Substanz besitzt gegenüber den von E. Lacey verwendeten tert. Aminen den Vorteil der Nichtflüchtigkeit. Aus kinetischen Untersuchungen ⁵²⁾ geht hervor, daß DMAP die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Acylierung auf das ca. 10^4 fache steigert, gegenüber der Verwendung von Pyridin. Dieses führt zu vollständigeren Umsetzungen unter weitaus milderer Bedingungen. Die Umsetzungen werden in Benzol oder Toluol bei 30 - 40°C durchgeführt, indem 13f zu den β -Hydroxy-oxo-Verbindungen 12 a - e hinzugetropft wird in Gegenwart katalytischer Mengen an DMAP. Nachdem die exotherme Reaktion beendet ist, fügt man Kat. II für die anschließende cyclisierende Knoevenagel-Reaktion hinzu und erhitzt bis keine Wasserabscheidung mehr auftritt. Für die cyclisierende Knoevenagel-Reaktion können sämtliche basischen Katalysatoren verwendet werden, auch DMAP zeigt eine katalytische Wirksamkeit. Jedoch wurden die besten Ergebnisse mit Kat. II erzielt, die hierbei erreichten Ausbeuten liegen bei ca. 90 %. Auch bei Verwendung von technischen Aldolen lagen die erzielten Ausbeuten nur unwesentlich unter denen gereinigter Ausgangssubstanzen.

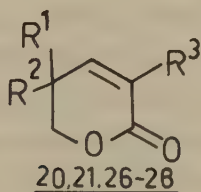
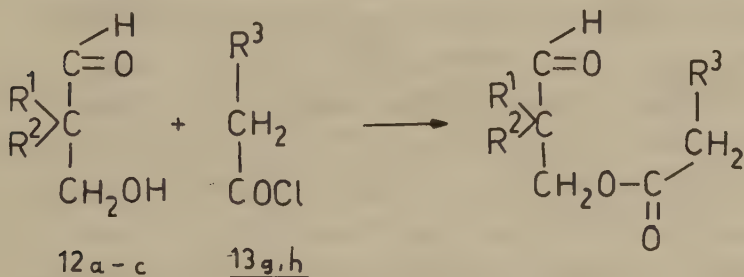
Formelschema III zeigt die aus den β -Hydroxyoxo-Verbindungen 12a - e und Diketen (13f) synthetisierten 3-Acetyl-5,5-disubst.-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyrane.



12	R^1	R^2
a	CH_3	CH_3
b	CH_3	C_2H_5
c	C_2H_5	C_2H_5
d	CH_3	C_3H_7
e	CH_3	C_9H_{19}

	R^1	R^2
<u>14</u>	CH_3	CH_3
<u>15</u>	CH_3	C_2H_5
<u>16</u>	C_2H_5	C_2H_5
<u>17</u>	CH_3	C_3H_7
<u>18</u>	CH_3	C_9H_{19}

Nach dem gleichen Prinzip setzten wir auch Cyanessigsäurechlorid (13g) und Malonsäuremethylesterchlorid (13h) mit 12a - c um. Der erste Schritt war die Acylierung in Gegenwart von DMAP in Ether, der die entsprechende Menge Pyridin als Base enthielt, um die freiwerdende Salzsäure zu binden. Die anschließende cyclisierende Knoevenagel-Kondensation wurde in Benzol oder Toluol mit Kat. II durchgeführt. Auch bei Verwendung dieser Variante lagen die Ausbeuten ebenfalls über 90 %. Formelschema IV zeigt die aus 13g - h und 12a - c synthetisierten Produkte.



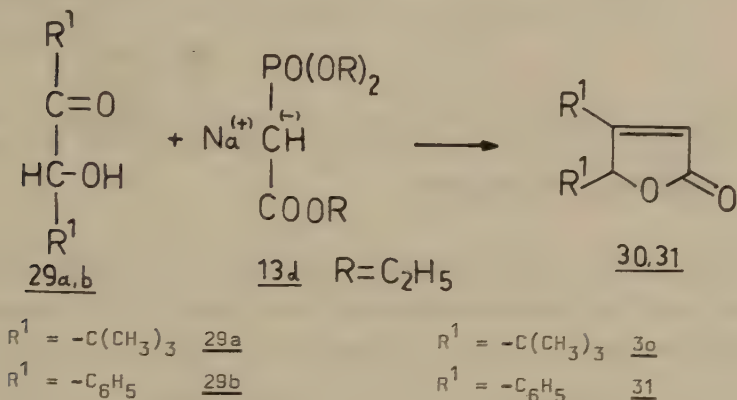
12	R ¹	R ²		R ¹	R ²	R ³
a	CH ₃	CH ₃	<u>20</u>	CH ₃	CH ₃	CN
b	CH ₃	C ₂ H ₅	<u>21</u>	CH ₃	C ₂ H ₅	CN
c	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	<u>26</u>	CH ₃	CH ₃	COOCH ₃
			<u>27</u>	CH ₃	C ₂ H ₅	COOCH ₃
			<u>28</u>	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	COOCH ₃

4. 5-Ringlactonsynthese durch Wittig-Horner Reaktion

Zahlreiche Arbeiten sind bereits erschienen, die zeigen, daß sich Δ^1 -Hydroxy-oxo-Verbindungen mit Knoevenagel-Komponenten zu $\Delta^{1,5}$ -Butenoliden umsetzen lassen. Eingesetzt wurden bisher Malonsäureester, Cyanessigester, Benzoylessigester und Phenylelessigester sowie die entsprechenden Säurehalogenide. Als Katalysator wurden Basen wie Triethylamin, Pyridin, Natriumethylat oder Aluminiumisopropylat verwendet⁹⁾. Wir wollen im folgenden zeigen, daß sich Δ^1 -Hydroxy-oxo-Verbindungen mit Wittig-Horner Komponenten unter milden Bedingungen direkt zu $\Delta^{1,5}$ -Butenoliden umsetzen lassen.

Wittig-Horner Komponenten zeigen gewisse Vorteile gegenüber normaler Wittig-Reaktion^{53,54)}; so sind die Phosphonatecarbanionen stärker nukleophil gegenüber Carbonyl-Gruppen als Phosphoniumylide. Weiter reagieren sie mit einer größeren Anzahl von Aldehyden und Ketonen, zudem auch noch unter milderen Bedingungen und auch bei Anwesenheit von Sauerstoff (kein Inertgas nötig). Vielfach laufen die Reaktionen unter Wärmeentwicklung spontan ab, während normale Triphenylphosphoniumylide ein verlängertes Rückflußkochen erfordern. Die bei der Reaktion anfallenden Phosphationen sind sehr gut wasserlöslich und erlauben ein leichtes Abtrennen von den gebildeten Produkten. Diese Methode wurde bisher nur zur Synthese von Cardenoliden und Isocardenoliden angewandt⁵⁵⁾. So wurde 20-Oxo-21-hydroxypregnan mit Phosphonoessigsäureester zu dem entsprechenden Cardenolid umgesetzt^{56,57)}. Dabei wurde angenommen, daß die Hydroxy-Gruppe ein stark orientierenden Einfluß auf das Carbanion ausübt, welches in Verbindung mit der thermodynamisch bevorzugten 5-Ringbildung zu einer hohen Aus-

beute führt ⁵⁴⁾. Wir setzten symmetrische Acyloine mit dem Carbanion des Phosphonoessigsäuretriethylester (13d) in THF um und erhielten mit über 90 % Ausbeute 4,5-Disubst.-2(5H)-furanone. Wir stellten fest, daß selbst sperrige Reste wie zwei benachbarte tert.-Butylgruppen keinen Einfluß auf die Ausbeute hatten.



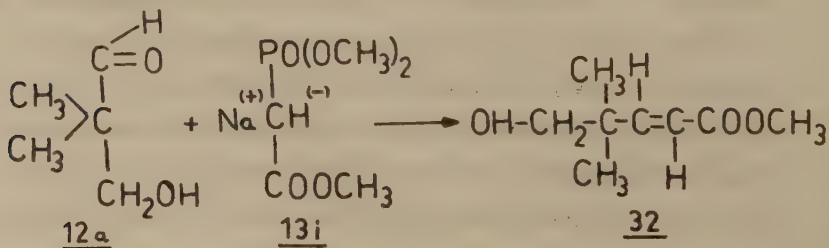
Symmetrische und unsymmetrische Acyloine sind nach einem Verfahren von H. Stetter ^{58,59)} durch Thiazoliumsalzkatalyse bequem auch in großen Mengen zugänglich. Hergestellt werden können auf diese Weise aliphatische, aromatische und Heteroacyloine aus Aldehyden. Um einen vollständigen Umsatz der Acyloine zu erreichen, mußten wir pro mol Acyloin 1,5 mol Wittig-Horner Komponente 13d einsetzen. Der Mechanismus dieser Reaktion ist analog der normalen Wittig-Reaktion als zweistufiger Prozess zu formulieren ^{53,54)}. Im ersten Schritt reagiert das Carbanion mit der Carbonyl-Gruppe unter Bildung eines intermediären Oxyanion (Betain). Dieses zersetzt sich dann irreversibel durch Sauerstofftransfer zum Phosphor (Phosphonatbildung).

Gleichzeitig wird das betreffende Olefin gebildet. Nur diejenigen Phosphonate, die in der Lage sind, das Carbanion auch

durch Resonanz zu stabilisieren, können mit Erfolg zur Olefinierung eingesetzt werden ⁵⁴⁾. In unserem Fall bedeutet dies, daß zur Lactonbildung nur Phosphonoessigester und Cyanmethylenphosphonate in Frage kommen. Im Falle des Phosphonoessigesters erfolgt durch Umesterung die Lactonbildung als letzter Schritt.

5. Umsetzung von 12a mit Phosphonoessigsäuretrimethylester (13i)
(Wittig-Horner Variante)

Wie voranstehend gezeigt wurde, setzen sich α -Hydroxy-oxo-Verbindungen mit Wittig-Horner-Komponenten direkt zu α, β -ungesättigten 5-Ringlactonen um. Dabei übt die Hydroxy-Gruppe einen stark orientierenden Einfluß auf das Carbanion aus. Die thermodynamisch bevorzugte 5-Ringbildung führt dann zu einer hohen Ausbeute. Dies veranlaßte uns, diese Wittig-Horner-Reaktion bei einer β -Hydroxy-oxo-Verbindung zu untersuchen; die Frage war, inwieweit die β -Hydroxy-Gruppe noch diesen starken orientierenden Einfluß ausübt und ob sich so α, β -ungesättigte 6-Ringlactone direkt herstellen lassen. Wir setzten das Aldol 12a mit dem Carbanion von 13i in THF um und erhielten als einziges Produkt den 5-Hydroxy-4,4-dimethylpent-2t-ensäuremethylester (32).



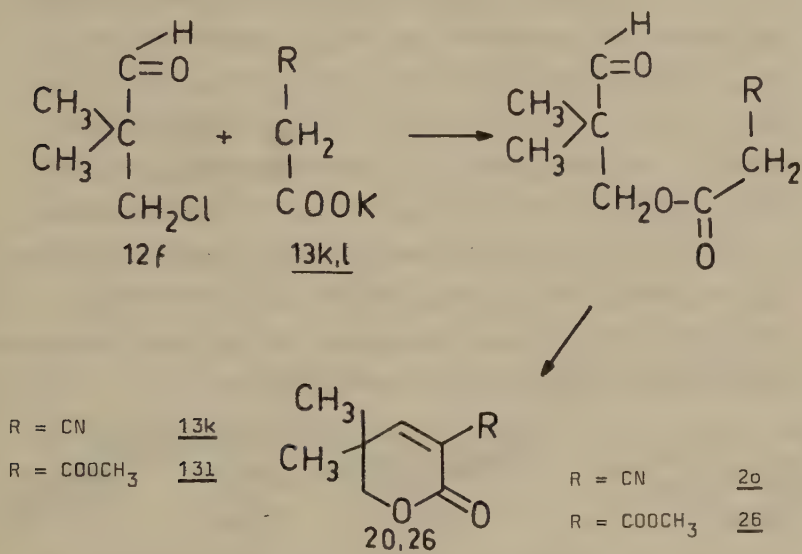
Eine Lactonbildung trat nicht auf. Die Bildung des Produktes 32 verläuft nach der normalen Wittig-Horner-Reaktion^{53,54}). Die olefinischen Protonen in 3- und 4-Stellung erscheinen im ¹H-NMR-Spektrum bei $\delta = 5.93$ ppm und $\delta = 7.18$ ppm als Dublett mit einer Kopplungskonstanten $J_{HH} = 16$ Hz . Wie später noch gezeigt wird, läßt sich 32 durch eine säurekatalysierte Isomerisierung in ein α,β -ungesättigtes 6-Ringlacton umlagern.

6. 6-Ringlactonsynthese durch Phasentransfer-Katalyse

Wie wir bisher zeigen konnten, lassen sich Hydroxy-oxo-Verbindungen mit Knoevenagel und Wittigkomponenten bequem und mit guten bis sehr guten Ausbeuten zu ungesättigten 5- und 6-Ringlactonen umsetzen. Im folgenden soll gezeigt werden, daß auch aus Halogen-oxo-Verbindungen mit Knoevenagel-Komponenten ungesättigte Lactone erhalten werden können.

In den letzten Jahren hat die Phasentransfer-Katalyse ⁶²⁾ für die präperative Organische Chemie zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die Reaktion, die normalerweise im wasserfreien Medium abläuft, kann nun im wässrig-organischen Zweiphasensystem ablaufen. Als Katalysatoren werden quartäre Ammonium- und Phosphoniumsalze verwendet. Neuerdings finden auch die kationenspezifischen Kronenether sowie Cryptate Anwendung ⁶³⁾. Diese Verfahren gestatten es, Alkylhalogenide mit Alkalisalzen von Carbonsäure zu Estern umzusetzen. Die Kombination von Kronenether und Solvent führt zur Auflösung des Alkalicarboxylates. Das solvatisierte Carboxylatanion ist ein sehr reaktionsfähiges Nukleophil in dieser Situation und eine Alkylierung erfolgt schnell. Wir setzten das 3-Chlor-2,2-dimethyl-propanal-(1) ^(12f) ⁶⁴⁾ mit dem Kaliumsalz der Cyanessigsäure ^(13k) in Gegenwart des kaliumspezifischen 18-Crown-6 in Benzol als Lösungsmittel um. Wir zogen dieses Verfahren einem Zweiphasensystem vor, weil Benzol für die anschließende Knoevenagel-Reaktion als Wasserschlepper fungieren kann. Zugabe katalytischer Mengen von Kat. II führte mit ausgezeichneter Ausbeute zu 2o. Auch der Einsatz des Kaliumsalzes des Malonsäuremonomethylesters ⁽¹³ⁱ⁾ führte zu dem 5,5-Dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbonsäuremethylester ⁽²⁶⁾.

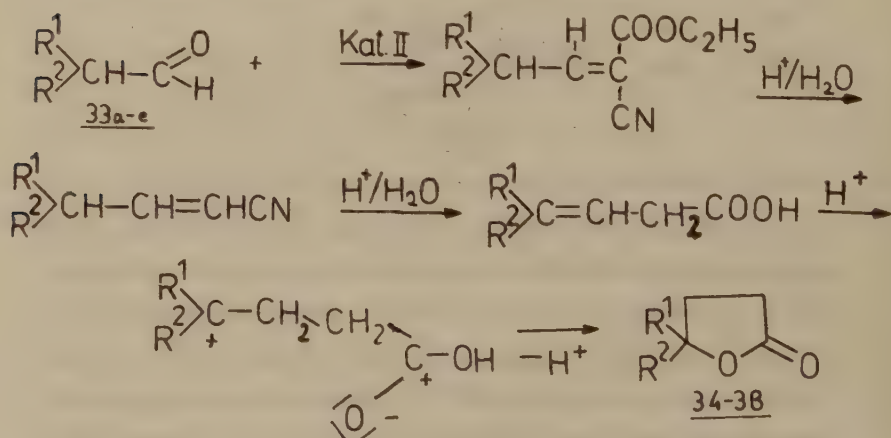
18-Crown-6 ⁶⁵⁾ konnte auch durch Dibenzo-18-crown-6 und Di-cyclohexyl-18-crown-6 ⁶⁶⁾ ersetzt werden. Eine Nebenproduktbildung konnte nicht beobachtet werden. Die Ausbeuten liegen bei 90 %.



Die Reaktionsweise muß so verstanden werden, daß zuerst Esterbildung erfolgt und anschließend cyclisierende Knoevenagel-Reaktion das ungesättigte Lacton ergibt. Wie aus der Literatur zu entnehmen war, wurden bereits α -Bromaldehyde und α -Bromketone mit dem Kaliumsalz der Phenyllessigsäure zu subst. 2(5H)-Furan-2-one umgesetzt ⁶⁷⁾. Teilweise sind Halogenoxo-Verbindungen bequemer zugänglich als Hydroxy-oxo-Verbindungen und da eine Wasserabspaltung wie bei β -Hydroxy-oxo-Verbindungen nicht möglich ist, wird dieses Verfahren unter anderem attraktiv.

7. Synthese 5,5-Disubst.-2-oxo-tetrahydrofurane

Im Laufe unserer Untersuchungen über Knoevenagel-Produkte stellten wir fest, daß subst. Cyanacrylsäureester unter dem Einfluß starker Säuren 5,5-disubst.- γ -Butyrolactone ergeben. Aliphatische und aromatische Cyanacrylsäureester wurden mit nahezu quantitativer Ausbeute aus subst. Acetaldehyden und Cyanessigester in Gegenwart von Piperidinacetat/ β -Alanin erhalten. Für die Bildung der 5,5-disubst.- γ -Butyrolactone nehmen wir folgende Bildungsweise an, die durch die gaschromatographisch - massenspektrometrische und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Identifizierung der einzelnen Zwischenprodukte unterstützt wird. Formelschema V zeigt die auf diese Weise synthetisierten Produkte und das Reaktionsschema.



33	R ¹	R ²
a	CH ₃	CH ₃
b	CH ₃	C ₂ H ₅
c	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
d	CH ₃	C ₃ H ₇
e	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅

	R ¹	R ²
<u>34</u>	CH ₃	CH ₃
<u>35</u>	CH ₃	C ₂ H ₅
<u>36</u>	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
<u>37</u>	CH ₃	C ₃ H ₇
<u>38</u>	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅

Die Stereochemie der subst. Cyanacrylsäureester wurde ^1H -NMR-spektroskopisch nachgewiesen. Die substituierten Cyanacrylsäureester fielen mit über 98 %iger Reinheit an. Wie bereits erwähnt wurde, reagieren Aldehyde mit Cyanessigester ausschließlich zum E-Isomer ⁴⁶⁾. Einen Beweis lieferten die δ -Werte der olefinischen Protonen. Diese lassen sich nach Pascual ⁶⁸⁾ aus additiven Inkrementen der Substituenten nach folgender Gleichung $\delta(\text{ppm}) = \delta_{\text{Ethylen}} + \sum_i S_i \delta_{\text{Ethylen}} = 5,28 \text{ ppm}$ abschätzen. Wie in der Literatur erwähnt wurde, wird für die E-Form ein Wert von $\delta = 7,22 \text{ ppm}$ berechnet, für die Z-Form ein Wert von $\delta = 6,83 \text{ ppm}$ ⁴⁵⁾. Der von uns gefundene Wert liegt bei $\delta = 7,61 \text{ ppm}$, was in Übereinstimmung mit der Literatur für die E-Form spricht ⁴⁵⁾. Das Auftreten eines Z-Isomeren wurde in keinem Fall beobachtet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurden die rohen Cyanacrylsäureester mit konzentrierter Salzsäure versetzt und unter Rückfluß erhitzt. Längerkettige sowie aromatische Reste erforderten einen Zusatz von Alkohol für eine bessere Lösungsmittelverteilung, die zu einer Verkürzung der Reaktionszeit führte.

Gaschromatographisch - massenspektrometrisches Verfolgen des Reaktionsablaufes ergab, daß zuerst eine Spaltung des Carbonsäureesters mit anschließender Decarboxylierung auftritt. Die anfallenden α, β -ungesättigten Nitrile werden zur Carbonsäure verseift, wobei Isomerisierung der Doppelbindung von α, β - in β, γ -Stellung auftritt. Die interne Addition von Olefinen an die Carboxygruppe unter Bildung der Lactone ist eine bekannte Reaktionsweise von ungesättigten Carbonsäuren ⁶⁹⁾. In Gegenwart von Protonen erhält man zuerst ein Carboniumion, das unter Angriff des Carbonylsauerstoffes ein Lacton bildet ^{70, 71)}.

Diese Synthese zeichnet sich vor allem durch die einfache Durchführung und sehr gute Ausbeuten aus. Die Umsetzungen wurden im 1-molaren Maßstab durchgeführt, lassen sich auch beliebig vergrößern. Die Ausbeuten, bezogen auf eingesetzte Aldehyde, liegen zwischen 65 - 85 % an destillierten, analysereinen Produkten.

In der Literatur wird zum Beispiel für die Synthese von 36 nur die Umsetzung von Bernsteinsäuredichlorid mit Diethylcadmium ⁷²⁾ bzw. von Maleinsäureanhydrid mit Diethylaluminiumchlorid angegeben ⁷³⁾. Die Ausbeuten bei unserem Verfahren sind weitaus besser, und die nicht problemlose Handhabung von Metallorganyleen entfällt.

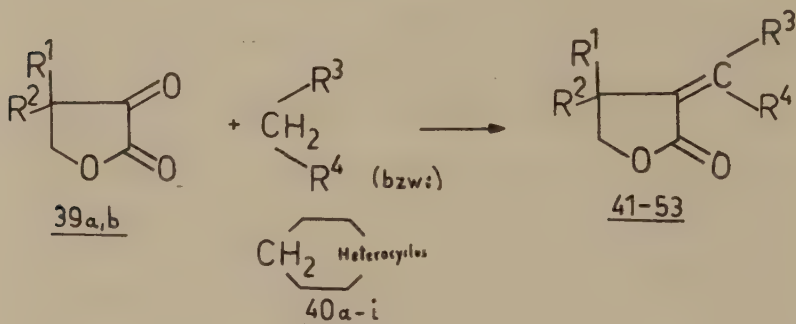
Substituierte Butyrolactone dienen in der Technik vor allem zur Darstellung von Polyester ⁷⁴⁾. Die im ersten Reaktionsschritt anfallenden Cyanacrylsäureester stellen darüberhinaus vielseitig verwendbare Ausgangssubstanzen dar.

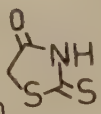
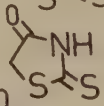
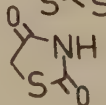
8. Synthese von 3-Methylen-disubst.-2-oxo-tetrahydrofuranen
(α -Methylen-disubst.- γ -butyrolactone)

Die stark cytotoxische Wirkung vieler sesquiterpenhaltiger pflanzlicher Produkte und ihre Fähigkeit, gewisse ausgewählte Enzyme zu inaktivieren, wird der Anwesenheit einer α -Methylenlacton-Gruppierung zugeschrieben. Die extreme Leichtigkeit, mit der Thio- und andere biologische nukleophile Gruppen gebunden werden, wird in der Literatur ausführlich behandelt (26-30, 76-78). Das große Interesse von α -Methylenbutyrolactonen als mögliche Pharmaka ergibt sich aus der Tatsache, daß einige von diesen Substanzen genügend selektive Toxizität gegenüber neoplastischen Zellen zeigen, was für einen Anti-Tumor-Wirkstoff notwendig ist⁷⁹⁻⁸¹). Darüber hinaus haben Untersuchungen²⁶) zu dem Ergebnis geführt, daß eine wichtige Voraussetzung für eine biologische Aktivität das Vorhandensein von mehreren chemisch-reaktiven Gruppen an diesem Molekül ist. Es konnte auch gezeigt werden, daß α -Methylenlactone, die über keine anderen funktionellen Gruppen verfügen, wachstumshemmende Eigenschaften besitzen⁸²). Ferner wurde gezeigt^{82,83}), daß Alkylsubstituierte α -Methylen-gruppierungen, (+I)-Substituenten, keine Anti-Tumor-Wirkung mehr zeigen. Das bedeutet, daß mit einer Schwächung des Michael-Acceptors durch (+I)-Substituenten die biologische Aktivität verlorengeht. Wir sind daher zu dem Schluß gekommen, daß die chemische Aktivierung des Michael-Acceptors durch (-I)-Substituenten zu einer Steigerung der Anti-Tumor-Wirkung führen sollte.

Im folgenden wird gezeigt, daß Tetrahydrofuran-2,3-dione (α -Keto-lactone)^{84,85}) mit Knoevenagel- bzw. Wittig-Horner-Komponenten α -Methylensubst.- γ -butyrolactone ergeben.

Formelschema VI zeigt die durch Knoevenagel-Kondensation hergestellten α -Methylen-disubst.- γ -butyrolactone und den jeweils verwendeten Katalysator.



	R^1	R^2	R^3	R^4	Katalysator
39a, 40a, <u>41</u> :	CH_3	CH_3	$COOCH_3$	$COCH_3$	Kat. I
39b, 40a, <u>42</u> :	CH_3	C_2H_5	$COCH_3$	$COOCH_3$	Kat. I
39a, 40b, <u>43</u> :	CH_3	CH_3	$CO-C_6H_5$	$COOC_2H_5$	Kat. I
39a, 40c, <u>44</u> :	CH_3	CH_3	$COOCH_3$	$COOCH_3$	Kat. I
39b, 40c, <u>45</u> :	CH_3	C_2H_5	$COOCH_3$	$COOCH_3$	Kat. I
39a, 40d, <u>46</u> :	CH_3	CH_3	$COO-CH_2-C_6H_5$	$COO-CH_2-C_6H_5$	Kat. I
39a, 40e, <u>47</u> :	CH_3	CH_3	$COCC(CH_3)_3$	$COOC(CH_3)_3$	Kat. I
39a, 40f, <u>48</u> :	CH_3	CH_3	CN	$COOCH_3$	Kat. II
39a, 40g, <u>49</u> :	CH_3	CH_3			Kat. II
39b, 40g, <u>50</u> :	CH_3	C_2H_5			Kat. II
39a, 40h, <u>51</u> :	CH_3	CH_3			Kat. II
39a, 40i, <u>52</u> :	CH_3	CH_3	CN	CN	Kat. III
39b, 40i, <u>53</u> :	CH_3	C_2H_5	CN	CN	Kat. III

Wie aus Tabelle VI zu entnehmen ist, ließen sich 4,4-Dimethyl-tetrahydrofuran-2,3-dion (Ketopantholacton) 39a und 4,4-Ethylmethyl-tetrahydrofuran-2,3-dion 39b mit schwach aktivierten Knoevenagel-Komponenten wie Acetessigester, Benzoylessigester und Malonestern nur durch Kat. I zu den α -Methylen-disubst.- γ -lactonen 41-47 umsetzen. Säurelabile Ester wie der Malonsäure-di-tert.-butylester (40e) und der abspaltbare Benzylester 40d ließen sich gleich gut umsetzen. Für stärker aktivierte Knoevenagel-Komponenten wie Cyanessigester ergab Kat. II die besten Resultate. Wir konnten weiter zeigen, daß sich sogar CH_2 -acide heterocyclische Knoevenagel-Komponenten mit den α -Ketolactonen 39a,b umsetzen lassen. Auch hierfür ist Kat. II ausgezeichnet geeignet. Als heterocyclische Knoevenagel-Komponenten verwendeten wir Rhodanin (4-Oxo-thiazolidin-thion-2) (40g) und Thiazolidindion (40h). Bereits einfache Knoevenagel-Kondensationsprodukte von 40g und 40h mit Aldehyden und Ketonen zeigen fungizide sowie antimikrobielle Aktivitäten ⁸⁶); auch gegen Tuberkulose sind einige wirksam ⁸⁷).

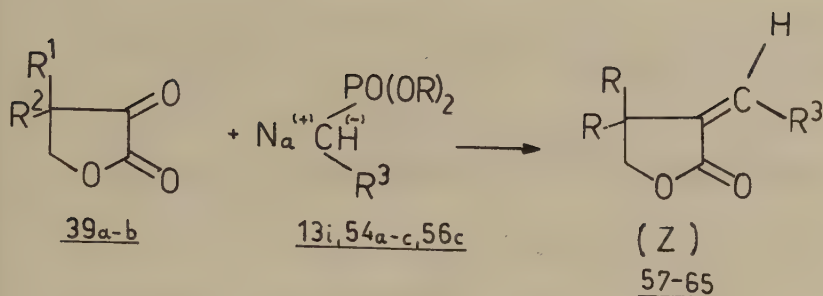
Die Umsetzung von Brenztraubensäureethylester mit Malonsäuredinitril wird durch β -Alanin katalysiert ^{88,89}). Unter Verwendung des gleichen Katalysators erhielten wir bei der Reaktion der α -Ketolactone 39a,b mit Malonsäuredinitril (40i) einen nahezu quantitativen Umsatz. Im folgenden wird β -Alanin als Kat. III bezeichnet. Es wurden nur Milligrammengen von Kat. III in Wasser gelöst, zu den Reaktanten bei Raumtemperatur hinzugefügt. Nach ca. 1/2 - 1 h waren die entstandenen Produkte ausgefallen und lagen nach dem Abfiltrieren bereits in analysenreiner Form vor. Substituierte Malondinitrile finden in der Industrie, der Landwirtschaft, der Medizin und der Biologie

Anwendung. Hervorzuheben sind stark fungizide sowie herbizide Eigenschaften, auch werden über fiebersenkende und entzündungshemmende Wirkungen berichtet ⁹⁰⁻⁹⁴).

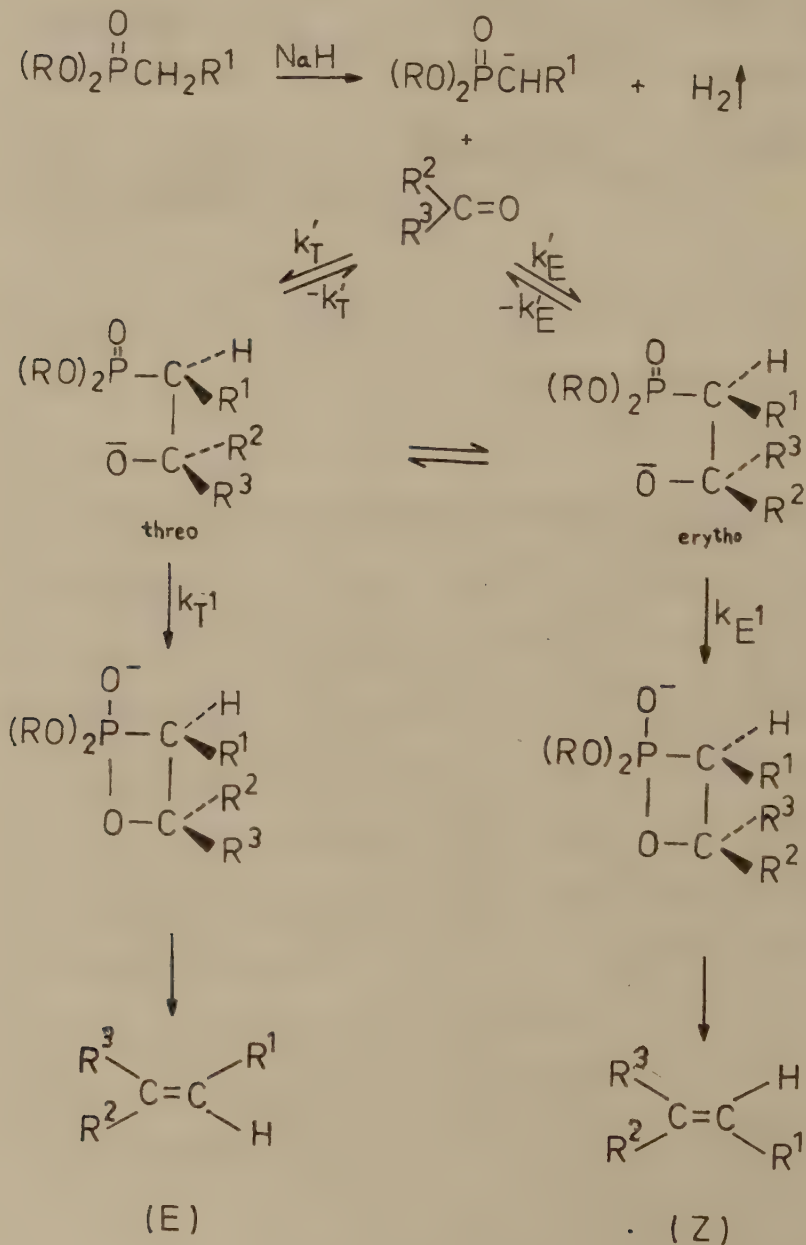
9. Synthese von 3-Methylenmonosubst.-2-oxo-tetrahydrofuranen
(d-Methylenmonosubst.- γ -butyrolactone)

Wie voranstehend gezeigt wurde, lassen sich d-Methylen-disubst.- γ -butyrolactone durch Umsetzung von d-Ketolactonen mit Knoevenagel-Komponenten darstellen. Die Synthese von d-Methylenmonosubst.- γ -butyrolactonen gelang durch die Umsetzung von d-Ketolactonen mit Wittig-Horner-Komponenten.

Der allgemeine Mechanismus der Olefinbildung durch Phosphonat-stabilisierte Carbanionen ^{53,54,95}) führt im ersten Schritt zur Bildung des Anions, das durch die elektronenziehenden Gruppen stabilisiert wird. Durch die Anwendung von Natriumhydrid ist die Anionbildung irreversibel. Der zweite Schritt ist eine reversible Aldol-Addition, die zu zwei diastomeren Formen führt, der erythro- und der threo-Form. Von der erythro-Form wird das Z-Isomer durch cis-Eliminierung gebildet, analog wird von der threo-Form aus das E-Isomer gebildet. Die treibende Kraft dieser Eliminierung ist die Bildung der neuen Phosphor-Sauerstoff-Bindung. Das Verhältnis der Isomeren wird bestimmt durch das Ausmaß der Drehung bei der Bildung der zwei Oxyanionen (Betaine), und falls diese sich nicht direkt umwandeln, durch die Geschwindigkeit ihrer Zersetzung in die Olefine. Formelschema VII zeigt die durch Wittig-Horner-Umsetzung synthetisierten Produkte.



	R^1	R^2	R^3	
39a, 54a, <u>57a</u> :	CH_3	CH_3	CN	(Z)-Isomer
39a, 54a, <u>57b</u> :	CH_3	CH_3	CN	(E)-Isomer
39b, 54a, <u>58</u> :	CH_3	C_2H_5	CN	(Z)-Isomer
39a, 13i, <u>59</u> :	CH_3	CH_3	COOCH_3	(Z)-Isomer
39b, 13i, <u>60</u> :	CH_3	C_2H_5	COOCH_3	(Z)-Isomer
39a, 54b, <u>61</u> :	CH_3	CH_3	$\text{PO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$	(Z)-Isomer
39b, 54b, <u>62</u> :	CH_3	C_2H_5	$\text{PO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$	(Z)-Isomer
39a, 54c, <u>63</u> :	CH_3	CH_3	$\text{CO}-\text{CH}_3$	(Z)-Isomer
39b, 54c, <u>64</u> :	CH_3	C_2H_5	$\text{CO}-\text{CH}_3$	(Z)-Isomer
39a, 56c, <u>65</u> :	CH_3	CH_3	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	(Z)-Isomer



Es wurde berichtet ^{53,54)}, daß in den Fällen, in denen Isomerenbildung möglich ist, die Stereochemie der Reaktion die Bildung eines trans-Isomeren begünstigt. Bei der Umsetzung von Ketonen mit Wittig-Horner-Reagenzien wurden fast ausnahmslos Gemische der beiden möglichen Z- und E-Isomeren erhalten. Dabei zeigte es sich, daß sich sowohl mit Änderung der Carbanionen als auch mit den Carbonyl-Reaktanten die Isomerenverteilung beeinflussen ließ.

Wie aus Tabelle VII zu entnehmen ist, liefert die Umsetzung von Phosphonat stabilisierten Carbanionen mit den α -Ketolactonen 39a,b fast ausschließlich Z-Isomere in einer bei der Reaktion anfallenden stereochemischen Reinheit von über 99 %. Es ist dies unseres Wissens das erste Mal, daß bei der Umsetzung von Ketonen mit Wittig-Horner-Komponenten nur ein mögliches Isomer gebildet wird. Da die thermodynamisch stabileren trans- bzw. E-Isomere nicht gebildet werden, deutet dies darauf hin, daß die Umsetzung der α -Ketolactone 39a,b mit Wittig-Horner-Komponenten kinetisch kontrolliert ist. Nur bei der Umsetzung von 39a mit Cyanmethylenphosphonsäurediethylester (54a) wurden sowohl Z- als auch E-Isomer erhalten. Man nimmt heute an ^{53,54,95)}, daß sich die beiden epimeren Oxyanionen teilweise direkt ineinander umwandeln können. Der Mechanismus ist bisher noch nicht restlos geklärt, aber man nimmt weiter an, daß er entweder eine Pseudorotation einbezieht oder eine schnelle Bindungsbildung - Bindungslösung über einen fünffach koordinierten Übergangszustand beinhaltet, wie auch eine direkte Umwandlung der zwei Oxyanionen.

Die eindeutige Zuordnung von Z- bzw. E-Isomer ergibt sich aus den ¹H-NMR-Spektren. Das olefinische Proton der exocyclischen Doppelbindung im Z-Isomer wird als Singulett im Bereich von $\delta = 5,7 - 6,38$ ppm beobachtet. Die Verbindungen 61 und 62

ergeben bei $\delta = 6,1$ ppm bzw $\delta = 6,2$ ppm ein Signal, das durch Kopplung mit dem benachbarten Phosphoratom in ein Dublett mit einer Kopplungskonstanten $J_{HP} = 12$ Hz aufgespalten ist. Im Falle des E-Isomer 57b erleidet das olefinische Proton eine paramagnetische Verschiebung. Das Proton erscheint hier bei $\delta = 6,62$ ppm. Auch nach Monaten konnte spektroskopisch keine Isomerisierung festgestellt werden.

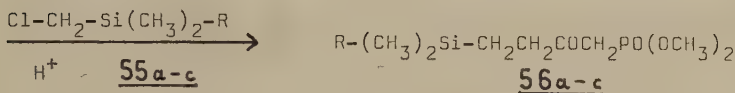
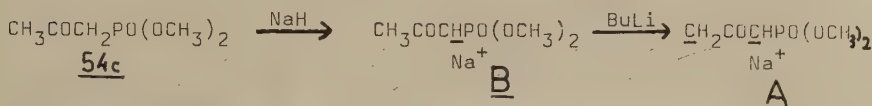
Die pharmakologischen Untersuchungen* haben bisher ergeben, das die Verbindung 57a eine signifikante Antitumorwirkung gegen P 388 leucemia zeigt, was unsere zu Anfang geäußerte Vermutung damit bestätigt. Bei allen getesteten Δ -Methylen-disubst.- und Δ -Methylenmonosubst.- γ -butyrolactonen wurde ferner keine nennenswerte Toxizität gegenüber den Versuchstieren festgestellt.

10. Siliziumhaltige-Wittig-Horner-Reagenzien

Wie aus Formelschema VII (s.S.) zu entnehmen war, reagierte das siliziumhaltige β -Ketophosphonat 5,5-Dimethyl-2-oxo-5-sila-octylphosphonsäuredimethylester (56c) analog den übrigen Wittig-Horner-Reagenzien mit 4,4-Dimethyl-tetrahydrofuran-2,3-dion (39a) glatt zum (Z)-4,4-Dimethyl-2-oxo-3(2-oxo-5,5-dimethylsilaocetyliden)-tetrahydrofuran (65). Die siliziumhaltigen β -Ketophosphonate wurden durch spezifische γ -Alkylierung⁹⁶⁾ hergestellt. Dianionen vom Typ " A " werden aus 2-Oxopropylphosphonsäuredimethylester (54c) erzeugt, in dem mit Natriumhydrid bei Raumtemperatur in THF zunächst

* (Die pharmakologischen Untersuchungen wurden vom National Cancer Institut, MD, USA, durchgeführt.)

das Monoanion " B " erzeugt wird, das beim anschließenden Behandeln mit *n*-Butyllithium bei 0°C das Dianion " A " liefert. Wird das Dianion " A " mit den Chlorsilanen 55a-c umgesetzt, so findet schnell eine Reaktion statt zu 56a-c .



R = CH₃ 55a

R = CH₃ 56a

R = C₂H₅ 55b

R = C₂H₅ 56b

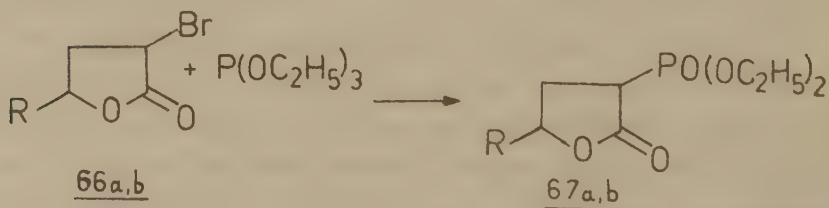
R = C₃H₇ 55c

R = C₃H₇ 56c

Die Ausbeuten an γ -alkylierten Produkten 56a-c liegen bei 80 %. Ein Beweis, daß die Alkylierung ausschließlich am γ -Kohlenstoffatom stattfindet, wird durch die ¹H-NMR-Spektren geliefert. Die ¹H-NMR-Spektren zeigen bei δ = 3,3 ppm ein Dublett, 2 Protonen, mit einer Kopplungskonstanten J_{HP} = 23 Hz, das der α -Methylengruppe zuzuordnen ist. Das bei δ = 2,76 ppm auftretende Triplet, 2 Protonen, (Ausgangssubstanz δ = 2,3 ppm, Singulett, 3-Protonen) zeigt damit an, daß die Alkylierung nur am γ -Kohlenstoffatom stattgefunden hat. Weitere spektrale Analysen (IR, MS) zeigten, daß weder di- noch o-alkylierte Produkte entstanden. Siliziumhaltige β -Ketophosphonate stellen eine neue Reihe von Wittig-Horner-Reagenzien dar, die es erlauben, Silizium über eine bequeme Umsetzung einzuführen. Die hierbei anfallenden α, β -ungesättigten Ketone sind weiter ausgezeichnete Ausgangssubstanzen ⁹⁷). Der 5,5-Dimethyl-2-oxo-5-sila-heptylphosphonsäuredimethylester (56b) stellt die siliziumanaloge Schlüsselsubstanz zur Synthese von Prostaglandinen, Prostacyclinen und Thromboxanen dar ⁹⁸⁻¹⁰⁰).

11. 3-Methylenmonosubst.-2-oxo-tetrahydrofurane aus
3-Phosphonolactonen

Die Umsetzung von 39a,b führte, wie bereits oben erwähnt, mit Wittig-Horner-Reagenzien zu α -Methylenmonosubst.-lactonen. Auch der umgekehrte Weg läßt sich mit Erfolg anwenden. Durch Umsetzung der Carbanionen von 3-Phosphonolactonen mit Aldehyden entstehen α -Methylenmonosubst.- γ -butyrolactone. In diesem Fall ist das Phosphonolacton die Wittig-Horner-Komponente. α -Phosphonolactone werden durch Arbusov Reaktion von α -Bromlactonen mit 80 - 90 %iger Ausbeute hergestellt. Bisher war nur das α -Phosphono- γ -butyrolacton 67a synthetisiert worden¹⁰¹⁾, analog dieser Darstellungsvorschrift synthetisierten wir das α -Phosphono- γ -valerolacton (67b), welches es nun erlaubt, das γ -Valerolactongerüst bequem einzuführen.



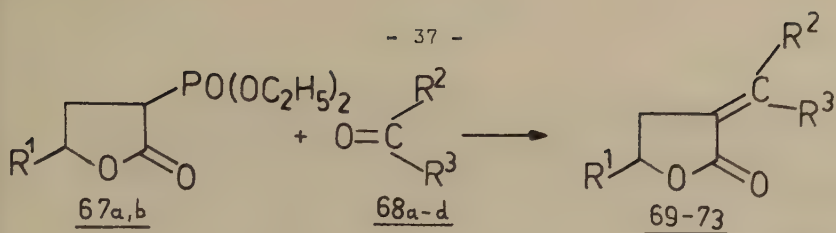
R = H 66a

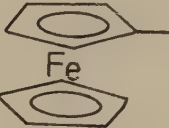
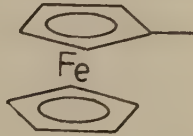
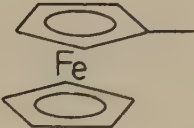
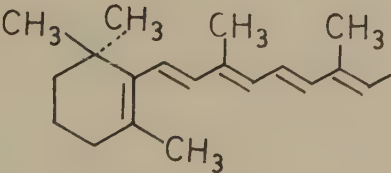
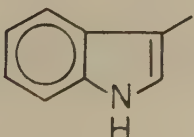
R = CH₃ 66b

R = H 67a

R = CH₃ 67b

Formelschema VIII zeigt die durch Umsetzung von α -Phosphonolactonen mit Aldehyden synthetisierten α -Methylenmonosubst.- γ -lactone.



	R ¹	R ²	R ³
67b, 68a, <u>69</u> :	CH ₃	H	H
67a, 68b, <u>70</u> :	H		H
67b, 68b, <u>71a</u> :	CH ₃	H	
67b, 68b, <u>71b</u> :	CH ₃		H
67a, 68c, <u>72</u> :	H		H
67a, 68d, <u>73</u> :	H		H

Die Umsetzung von 67b mit Paraformaldehyd (68a) liefert bei tiefen Temperaturen das α -Methylen- γ -valerolacton mit 85 %iger Ausbeute. Hierbei ist darauf zu achten, daß die Temperatur möglichst niedrig gehalten wird, da sonst die sehr exotherm verlaufende Reaktion zu Polymerisationsbildung führt.

Kürzlich wurde über die Synthese von ferrocenhaltigen Antibiotika in der Literatur ¹⁰²⁾ berichtet; Ferrocenylpenicillin und Ferrocenylcephalosporin. Es zeigte sich, daß der Ferrocenrest zu einer Stabilisierung und zu einer Herabsetzung der Toxizität dieser Antibiotika führte. Dieser Befund veranlaßte uns, Ferrocenyl- α -methylen-subst.- γ -lactone darzustellen. Als Carbonyl-reaktant diente der bequem zugängliche Ferrocenaldehyd (68b) ¹⁰³⁾. Unter den milden Bedingungen der Wittig-Horner-Reaktion erzielten wir eine glatte Umsetzung des substituierten Metallocen mit den α -Phosphonolactonen 67ab zum α -Ferrocenyliden- γ -butyrolacton (70) und zum α -Ferrocenyliden- γ -valerolacton (71a) und (71b). Es zeigte sich bei dieser Reaktion, daß hauptsächlich das trans- bzw. E-Isomer gebildet wird. Im Falle des γ -Butyrolacton 67a wurde nur das E-Isomer erhalten, während bei Verwendung des Valerolacton 67b sowohl E- als auch Z-Isomer gebildet werden. Das Verhältnis E : Z betrug gaschromatographisch bestimmt 92:8. Die Trennung der beiden geometrischen Isomere gelang durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Benzol als Laufmittel, wobei durch die intensive Färbung der Produkte die Trennung bequem verfolgt werden konnte. Während die Massenspektren der beiden geometrischen Isomere nicht zu unterscheiden waren, konnte durch das ¹H-NMR-Spektrum die eindeutige Zuordnung der Isomere erreicht werden. Das hauptsächlich gebildete E-Isomer 71b zeigt bei $\delta = 7,40$ ppm ein Triplett mit einer Kopplungskonstanten $J = 2$ Hz für das exocyclische olefinische Proton.

Sowohl der Hetero-Ferrocenring als auch der substituierte Cyclopentanring erscheinen als Singulett (Integration 5 Protonen bzw. 4 Protonen). Das Z-Isomer 71a zeigt für das exocyclische olefinische Proton bei $\delta = 6,82$ ppm ein Triplett mit einer Kopplungskonstanten $J = 2$ Hz. Diese diamagnetische Verschiebung von E- zu Z-Isomer entspricht der Erwartung. Während der Hetero-Ferrocenring weiterhin als Singulett bei $\delta = 4,25$ ppm erscheint, werden für den substituierten Cyclopentanring zwei Triplett bei $\delta = 4,48$ ppm und $\delta = 5,13$ ppm mit einer Kopplungskonstanten $J = 1,5$ Hz beobachtet. Gemäß der Literatur ^{104,105}) ist das Resonanz-Signal bei $\delta = 4,48$ ppm dem Wasserstoff am C₂ und C₅ zuzuordnen, während das Signal bei $\delta = 5,13$ ppm dem Wasserstoff am C₃ und C₄ zuzuordnen ist.

Als weiterer bedeutungsvoller pharmakologischer Substituent erschien uns der Vitamin-A Rest. Es wurde berichtet ^{106,107}), daß Vitamin-A und analoge Substanzen die chemische Krebsverzeugung verhindern oder unterdrücken. Auch über entzündungshemmende Eigenschaften und einer Reihe weiterer Erscheinungsbilder wird in der Literatur berichtet ¹⁰⁶). Wir setzten all-trans-Vitamin-A-aldehyd (68c) mit 67a um und erhielten mit über 90 %iger Ausbeute das Vitamin-A-subst.- γ -butyrolacton 72 als E-Isomer.

Da sowohl bei α, β ungesättigten Aldehyden als auch bei Metallo-cenaldehyden glatte Reaktion auftrat, untersuchten wir diese Umsetzung bei Anwesenheit einer ungeschützten funktionellen Gruppe. Wir wählten den Indol-3-aldehyd (68d), der sowohl über die C=O-Gruppierung verfügt als auch eine NH-Funktion aufweist. Darüberhinaus besitzen vom Indol abgeleitete Substanzen phyto-hormonale Eigenschaften ¹⁰⁸). Sehr bekannt sind von diesen Indolessigsäure, Indolacrylsäurederivate und die Indolbutter-

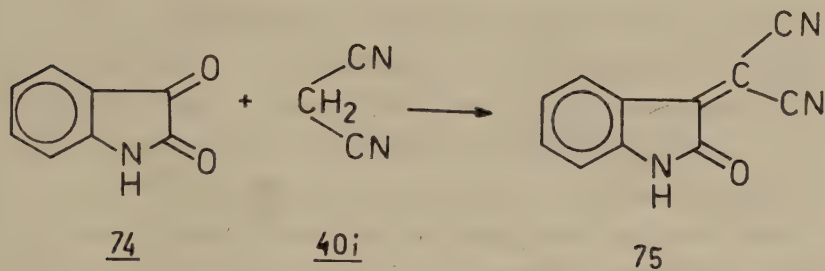
säure. Auch aus diesem Grund erschien uns der Einsatz des Indol-3-aldehyd (68d) als biologischer Rest bedeutungsvoll. Es zeigte sich, daß ebenfalls bei Anwesenheit der NH-Funktion die gewünschte Reaktion eintrat und wir das Δ -Indolylden- γ -butyrolacton (73) in Form des E-Isomer mit 86 %iger Ausbeute isolieren konnten.

Es soll hier noch angemerkt werden, daß zwischenzeitlich japanische Autoren ^{109,110}) über die Umsetzung des Δ -Phosphono-lacton 67a mit Heterocumulenen, Anhydriden, Epoxiden, Carbonaten und einem Lacton berichteten. Dadurch vergrößert sich das Spektrum von neuen interessanten Verbindungen ausgehend von Δ -Phosphonolactonen.

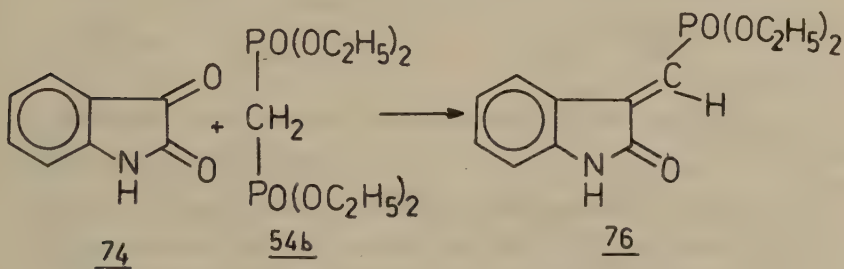
12. Synthese von 3-Dicyanomethylen-2,3-dihydro-2-indolon und 3-Diethylphosphonomethylen-2,3-dihydro-2-indolon

Es soll im folgenden noch kurz gezeigt werden, daß sich diese Umsetzungen auch auf andere Substanzklassen übertragen lassen. Dies sei hier nur am Beispiel eines Δ -Ketolactams, Isatin (74), gezeigt, bezüglich einer Knoevenagel-Reaktion und einer Wittig-Horner-Reaktion. Während das Knoevenagel-Kondensationsprodukt von 74 mit Malonsäuredinitril 4oi schon lange bekannt ist,¹¹¹) so sind in der Literatur jedoch keine Angaben über die Ausbeute zu finden. Katalysatoren waren Amine in alkoholischer Lösung. Da wir bereits sehr gute Erfahrungen mit β -Alanin (Kat III) als Katalysator für stark aktivierte Knoevenagel-Komponenten gemacht hatten, setzten wir 74 mit 4oi in alkoholischer Lösung mit Kat. III zum 3-Dicyanomethylen-2,3-dihydro-2-indolon

(75) um mit 98 %iger Ausbeute. Die Reaktion lief bei Raumtemperatur ab.

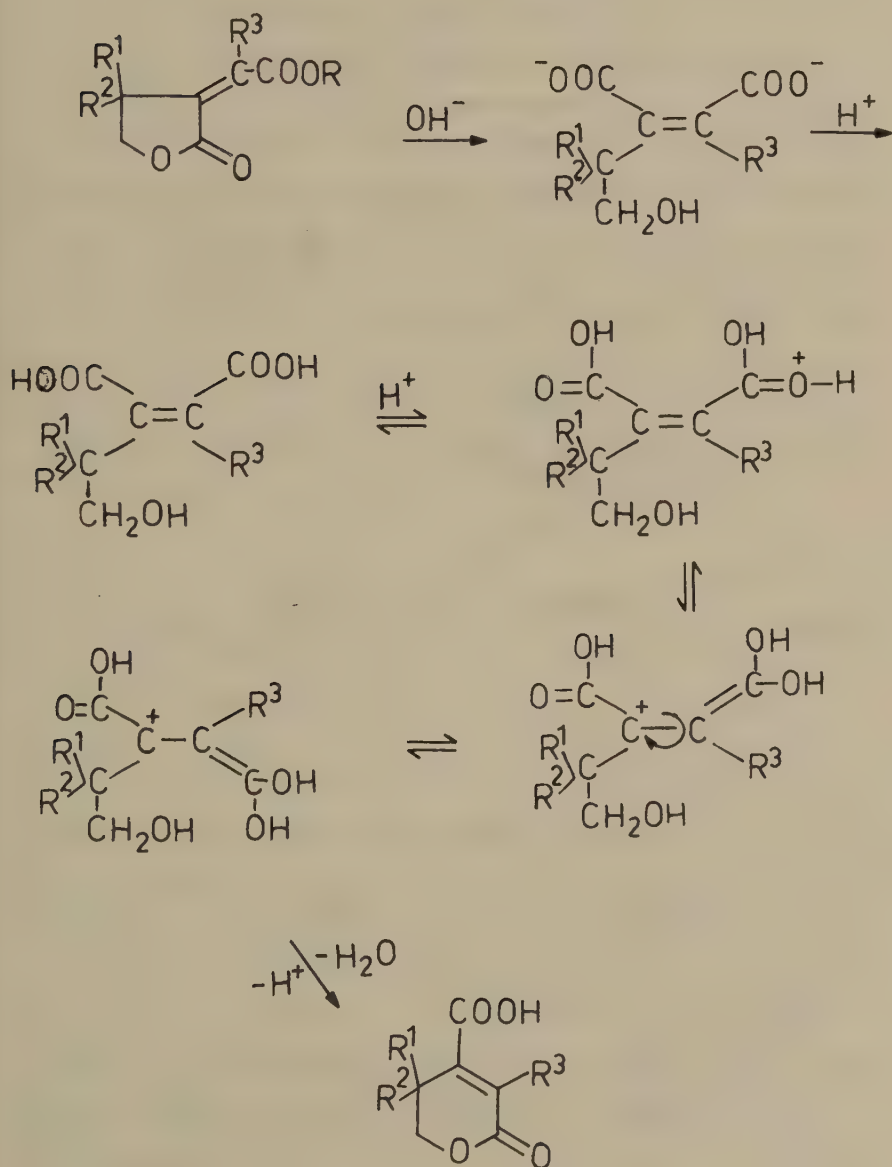


Die Wittig-Horner-Reaktion von 74 mit 54b lieferte mit 97 %iger Ausbeute 3-Diethylphosphonomethylen-2,3-dihydro-2-indolon (76), das nach dem Einengen in orangen Kristallen erhalten wurde.



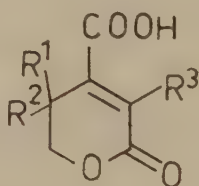
Die gleiche eindeutige Reaktionsweise ergab sich auch bei Benzofurandionen sowie Naphthofurandionen, doch wurde dies hier nicht weiter mit einbezogen und soll nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden.

von Maleinsäure zu Fumarsäure zu formulieren ^{113,114}).



Durch die freie Drehbarkeit im Übergangszustand tritt Isomerisierung von cis nach trans auf. Die Umwandlung gelingt dabei leichter, da sich das Molekül im frei drehbaren Übergangszustand bevorzugt so einstellt, daß große Substituenten möglichst weit von einander entfernt sind. Das wird durch die Lactonbildung ganz zum trans-Produkt hin verschoben.

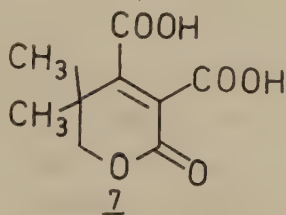
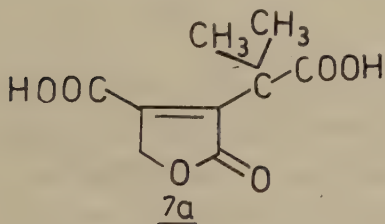
Ausgehend von den Lactonen 41-44,49,59 wird entweder durch direkte Umlagerung oder zusätzlich durch Isomerisierung die subst.-2-Oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-7,77-80,84 gebildet. Formelschema IX zeigt die auf diese Weise erhaltenen Produkte.



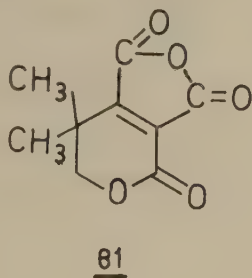
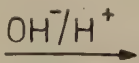
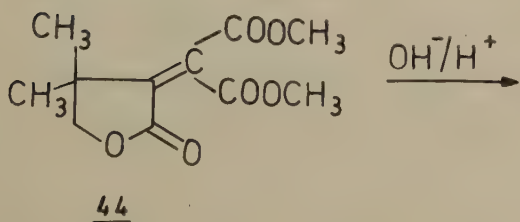
7,77-80,84

	R ¹	R ²	R ³
<u>77</u>	CH ₃	CH ₃	H
<u>78</u>	CH ₃	CH ₃	COCH ₃
<u>79</u>	CH ₃	C ₂ H ₅	COCH ₃
<u>80</u>	CH ₃	CH ₃	CO-C ₆ H ₅
<u>7</u>	CH ₃	CH ₃	COOH
<u>84</u>	CH ₃	CH ₃	SH

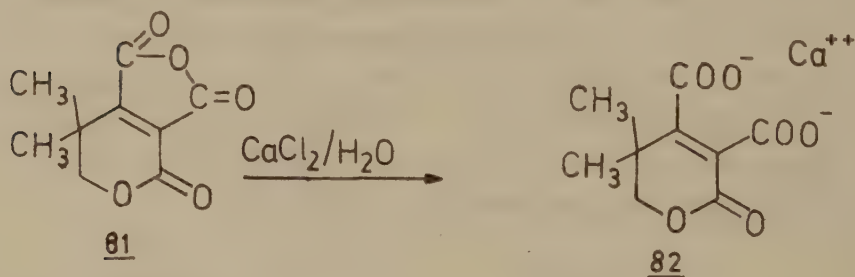
Diese Umlagerungsreaktion wurde zur Synthese des Calciumsalzes von 5,5-Dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3,4-dicarbonsäure (82), einem Inhaltsstoff aus *Euphorbia biglandulosa* Desf. ¹¹²⁾ verwendet. 1938 berichtete Kir'yalov über die Isolierung eines Calciumsalzes aus dem trockenen Milchsaft von *E. biglandulosa* aus dem er nach Behandlung mit Schwefelsäure eine zweibasische Säure der Zusammensetzung $C_9H_{10}O_6$ identifizieren konnte ^{115,116)} er benannte diese Verbindung als Biglandulinsäure (7a) und schlug für sie die Struktur eines α,β ungesättigten- γ -lactons 7a vor. Kürzlich ¹⁴⁾ konnte jedoch aufgrund spektroskopischer Daten gezeigt werden, daß die aus der wäßrigen Phase des Milchsaftes von *E.-biglandulosa* erhaltene Dicarbonsäure die gleiche Zusammensetzung wie von Kir'yalov berichtet hat, jedoch die Struktur eines α,β ungesättigten 6-Ringlactons 7.



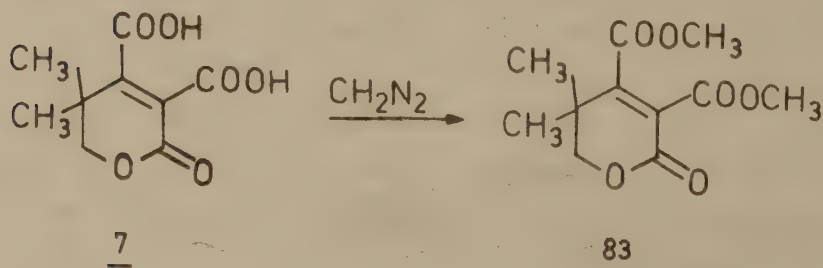
Die alkalische Ringöffnung und Verseifung von 44 führte beim Ansäuern quantitativ zum Anhydrid 81 des Lactons 7, das sich in farblosen Kristallen gewinnen ließ und die gleichen von Kir'yalov berichteten physikalischen Daten aufweist ¹¹²⁾.



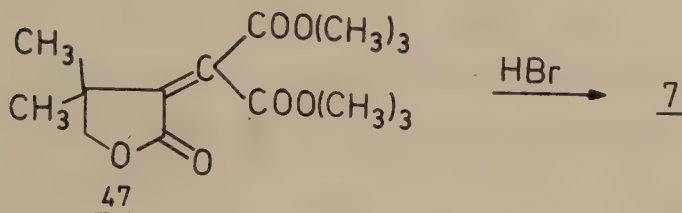
Wird das Anhydrid 81 in methanolisch-wäßriger Lösung mit der stöchiometrischen Menge Calciumchlorid bei Raumtemperatur gerührt, so scheidet sich das Calciumsalz 82 der Dicarbonsäure allmählich in weißen Flocken ab. Das auf diese Weise synthetisierte Produkt ist in allen Aspekten identisch mit dem aus E.-biglandulosa isolierten Naturprodukt. Die Überführung des Calciumsalzes 82 in die freie Dicarbonsäure 7 wurde mit Hilfe des Ionenaustauschers Amberlite erreicht ¹¹²).



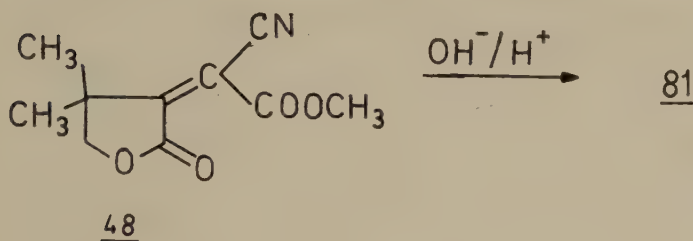
Die Umsetzung von 7 mit Diazomethan in methanolischer Lösung bei tiefen Temperaturen lieferte den 5,5-Dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3,4-dicarbonsäuredimethylester (83), der ebenfalls identisch mit dem bereits beschriebenen Dimethylester ist ^{14,112}).



Eine zweite Synthesevariante geht von 47 aus. Die anschließende saure Hydrolyse der säureinstabilen tert.-Butylester mit konz. Bromwasserstoffsäure lieferte direkt die freie Dicarbonsäure 7 mit quantitativer Ausbeute ¹¹²⁾.

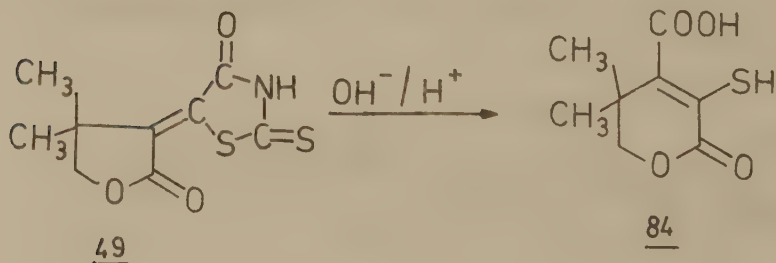


Auch ausgehend von 48 entstand bei alkalischer Verseifung des Esters und der Nitrilgruppe beim Ansäuern das Anhydrid 81, das analog dem oben beschriebenen zur freien Säure 7 umgesetzt werden kann.



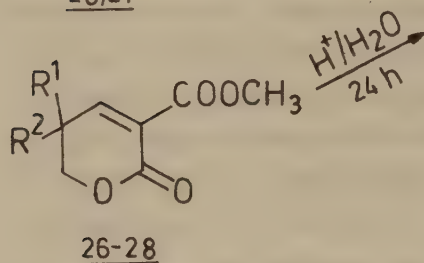
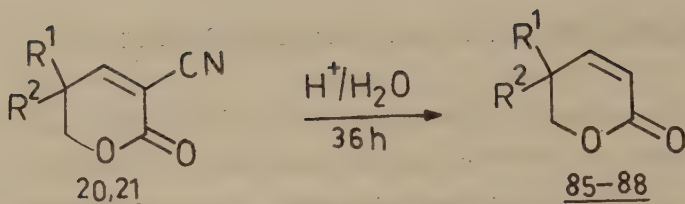
Die hier verwendete Synthese, ausgehend von 4,4-Dimethyl-tetrahydrofuran-2,3-dion (Ketopantholacton) und Malonester, dürfte der Biosynthese in der Natur recht nahe kommen, wenn man annimmt, daß sich die α -Keto- β,β -dimethyl- γ -oxy-buttersäure im Sinne einer Knoevenagel-Kondensation mit einem Malonsäureequivalent z.B. Malonyl-Coenzym-A in Gegenwart von ATP (Adenosintriphosphat) zur Lactondicarbonsäure umsetzt ¹¹⁷⁾.

Ausgehend vom Rhodaninderivat 49 ließ sich nach dem Verseifen beim Ansäuern die 3-Mercapto-5,5-dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-4-carbonsäure (84) in mäßiger Ausbeute isolieren. Für die alkalische Verseifung waren drastischere Bedingungen notwendig, so mußte 1 h mit 10 %iger Natronlauge unter Rückfluß erhitzt werden. Über die alkalische Spaltung von Rhodaninderivaten zu Mercaptoacrylsäuren, die zur Synthese von Thiapsilocin dienten, wurde in der Literatur berichtet (118-120). Das 3-Mercaptopyron 84 ist extrem sauerstoffempfindlich.



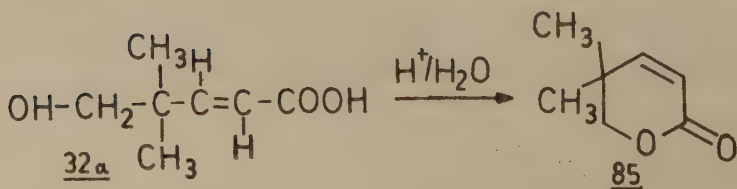
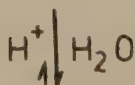
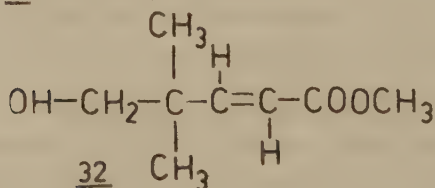
14. Synthese von 5,5-Disubst.-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyranen

Die Darstellung von 5,5-Disubst.-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyranen, den Grundkörpern der Reihe, gelingt durch saure Verseifung der in 3-Stellung substituierten Derivate, die wie wir zu Anfang aufgezeigt haben, durch Knoevenagel-Kondensation bequem zugänglich wurden. Der Substituent in 3-Stellung kann sowohl eine Cyanogruppe als auch eine Carbonsäureestergruppe sein. Während bei Bowman⁴¹⁾ für die Verseifung von 20 konstant siedende Salzsäure angegeben wurde, stellten wir dabei fest, daß große Mengen an teerartigen Produkten nach der dort angegebenen Vorschrift entstanden, was sich nachteilig auf die Ausbeute niederschlug. Wir stellten fest, daß für die Verseifung und anschließende Decarboxylierung der Estergruppe ein 24 h Rückflußkochen mit 10 %iger Salzsäure genügt. Die Verseifung und Decarboxylierung der 3-Cyanogruppe erforderte die Verwendung von 15 %iger Salzsäure und zum Teil auch den Zusatz von Alkohol zur besseren Lösungsvermittlung. Es ließ sich weiter zeigen, daß aus β -Hydroxyoxo-Verbindungen mit Cyanessigester entstehenden rohen 3-Cyanolactone ohne Isolierung direkt mit Salzsäure in einem Topf zu den ungesättigten Lactonen umgesetzt werden konnten. Auch bei Verwendung nicht gereinigter Aldole lagen die Ausbeuten an ungesättigten Lactonen nur geringfügig unter denen gereinigter Ausgangssubstanzen, wodurch auch große Mengen bequem zugänglich werden. Die α,β -ungesättigten δ -Ringlactone zeigen bei $\delta = 5,9$ ppm und $\delta = 6,9$ ppm je ein Dublett mit einer Kopplungskonstanten $J_{HH} = 10$ Hz, was die cis-oide Konformation der olefinischen Protonen bestätigt⁶¹⁾. Formelschema X zeigt die hergestellten Lactone.



	R ¹	R ²
<u>85</u>	CH ₃	CH ₃
<u>86</u>	CH ₃	C ₂ H ₅
<u>87</u>	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
<u>88</u>	CH ₃	C ₃ H ₇

Das bei der Umsetzung von 2-Methyl-2-hydroxymethyl-propanal-(1)(12a) mit Phosphonoessigsäuretrimethylester (13i) entstandene Wittig-Horner-Olefinierungsprodukt 32 ließ sich zum 5,5-Dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (85) umlagern, wobei zuerst Verseifung des Esters und anschließend Isomerisierung der freien Hydroxysäure 32a zu 85 auftritt.

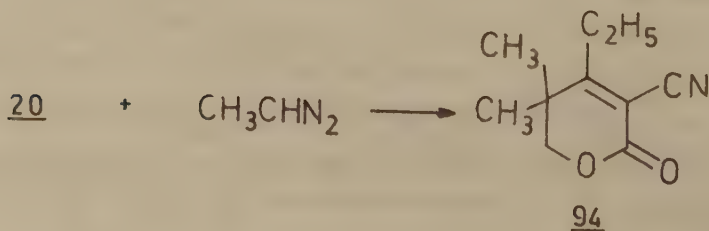
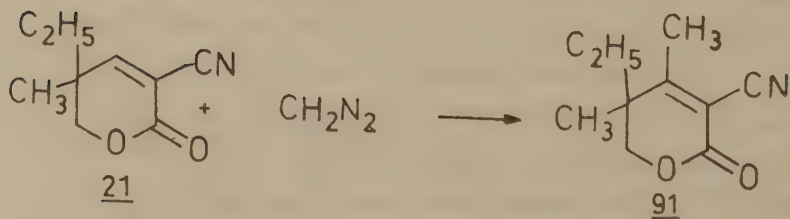
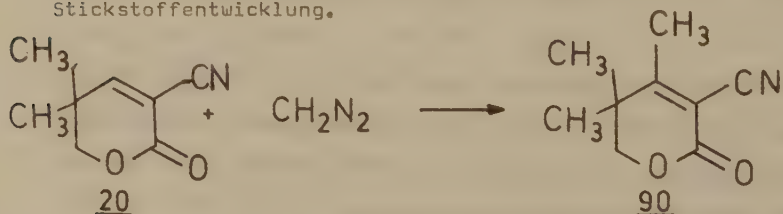


II. Reaktives Verhalten der Doppelbindung bei 6- und 5-Ringlactonen =====

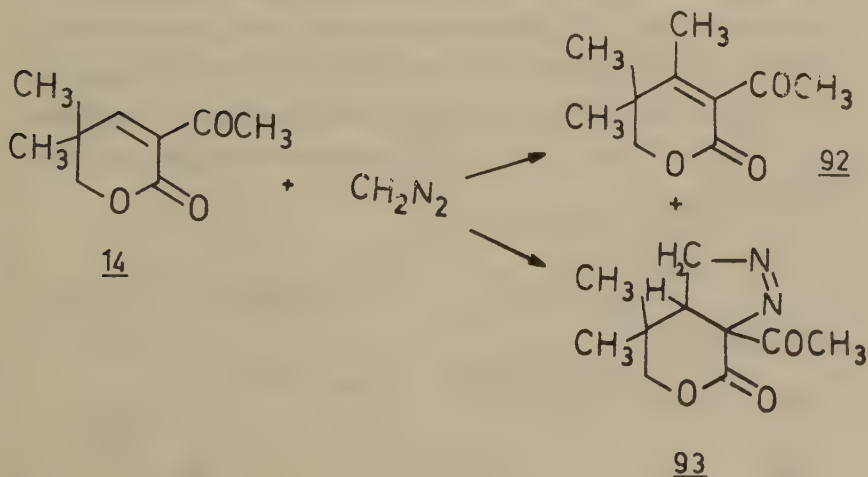
1. Umsetzung 3-subst.-5,5-Dialkyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran mit Diazoalkanen

Seit langem ist bekannt, daß Coumalinsäure (2-Oxo-pyran-5-carbonsäure) mit Diazomethan (89a) neben dem Ester auch das 6-C-methylierte Produkt liefert ¹²¹). In der Literatur sind inzwischen eine Reihe von Arbeiten erschienen ^{122,123}), die über die direkte Alkylierung berichteten. Die dazu verwendeten Ethylene müssen als Voraussetzung an einem Kohlenstoffatom zwei elektronenziehende Substituenten tragen. Diese Bedingung erfüllen unsere in 3-Stellung subst.-2-Oxo-5,6-dihydro-2H-pyran, die wir durch Knoevenagel-Kondensation synthetisierten, wie bereits erwähnt. Im folgenden soll über die Umsetzung mit primären, sekundären Diazoalkanen, Diazocarbonylverbindungen und einem Heterodiazoalkan berichtet werden. Es gibt sehr viele Beweise, daß eine direkte Methylierung mit Diazomethan über ein instabiles Pyrazolin-Zwischenprodukt verläuft, das durch die normale 1,3-dipolare Cycloaddition gebildet wird ¹²⁴). Der Zerfall des intermediären Pyrazolin zu dem Olefin wird gewöhnlich als eine Wasserstoffwanderung in Verbindung mit einer Stickstoffeliminierung über einen cyclischen Mechanismus interpretiert ¹²⁴). Es existieren auch einige Beweise, daß das Zwischenprodukt teilweise ionischen Charakter aufweist ¹²⁵) Wir erhielten bereits früher ³³) bei der Umsetzung von 20 mit Diazomethan (89a) das in 4-Stellung methylierte 4,5,5-Trimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbonitril (90) mit quantitativer Ausbeute. Analog reagierte auch 21 mit 89a zum 3-Cyano-4,5-dimethyl-5-ethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (91). Die Umsetzung

von 20 mit Diazoethan (89b) lieferte ausschließlich das in 4-Stellung ethylierte Produkt, 5,5-Dimethyl-4-ethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbonitril. Damit eröffnet sich ein bequemer Weg, in 4-Stellung über primäre Diazoalkane jede beliebige Kette einzuführen. Dies scheint auch ein neuer Weg zu sein, um eine C₈-funktionelle Kette wie bei Prostaglandinen auf diese Weise einzuführen. Der zu Anfang beschriebene Mechanismus, der entweder über ein mehr oder weniger ionisches Zwischenprodukt abläuft, scheint unseres Erachtens bei den Lactonen 20 und 21 mehr über eine direkte Insertion in die 4-C-H Bindung abzulaufen. Auch die Umsetzung bei tiefen Temperaturen ermöglichte es uns nicht, ein Pyrazolin-Zwischenprodukt nachzuweisen. Bei Zugabe von primären Diazoalkanen zu 89a und 89b erfolgte spontan Stickstoffentwicklung.

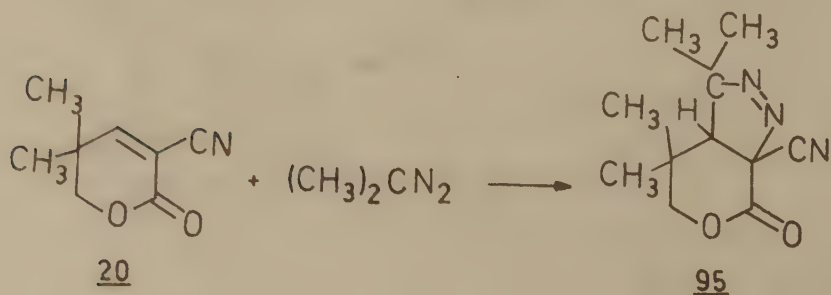


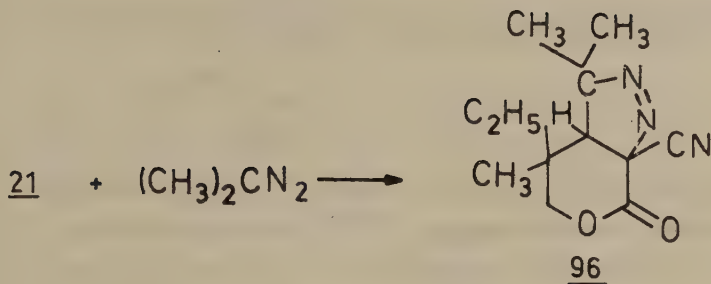
Eine weitere Beobachtung, die mehr auf eine direkte Insertion hindeutet, ist die Umsetzung von 14 mit 81a. Hierbei isolierten wir zwei Produkte, die nahezu im Verhältnis 1 : 1 gebildet wurden. Die erste war das normale 4-C-Methylierungsprodukt 92, die zweite das Pyrazolinderivat 93, das durch 1,3-dipolare Cycloaddition gebildet wurde. Bemerkenswert ist die hohe thermische Stabilität von 93, bis 200°C keine Stickstoffeleminierung. Ferner zeigt diese Verbindung im Massenspektrum ein Molekülion mit 27 %iger relativer Intensität, während bei sämtlichen anderen Pyrazolen die Intensität des Molekülpeaks 40,01 % ist. Selbst eine längere thermische Behandlung führte nicht über Spaltung des Pyrazolins zum 4-Methylierungsprodukt 92. Auch durch Deuterotrifluoressigsäure konnte kein H-shift zum Stickstoff induziert werden, normalerweise lagern sich Pyrazoline spontan um, schon bei geringster Anwesenheit von Protonen. Im IR-Spektrum tritt bei 1565 cm⁻¹ die N=N-Schwingung stark in Erscheinung. Aus diesen Gründen kann 92 nicht aus 93 durch Zerfall entstanden sein, sondern durch direkte Insertion.



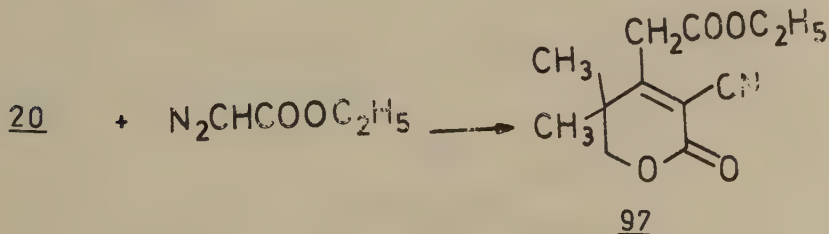
Dem gegenüber liefert die Umsetzung von 3-Acetylcoumarin mit Diazomethan wie in der Literatur berichtet wird ^{126,127)} neben dem Alkylierungsprodukt ein instabiles Pyrazolin sowie eine Reihe von Ringerweiterungsprodukten ¹²⁶⁻¹²⁹⁾. Auch wird in der Literatur über eine Acylgruppenwanderung berichtet ¹³⁰⁾, die basenkatalysiert induziert werden kann. Auch dies konnte bei uns nicht beobachtet werden. Die ungewöhnlich starke Stabilisierung des Pyrazolin ____ muß auf die Anwesenheit der 3-Acetylgruppe zurückgeführt werden. Bei früheren Untersuchungen an 3-Carbonsäureestern erhielten wir neben dem normalen 4-C-Alkylierungsprodukt auch Ringerweiterung ³³⁾.

Bei der Umsetzung von 20 und 21 mit einem sekundären Diazoalkan, 2-Diazopropan (89c) erhielten wir als einzige Produkte die Pyrano-pyrazolinderivate 95 und 96. Die Bildungsweise entspricht einer normalen 1,3-dipolaren Addition. Die IR-Spektren zeigen deutlich das Vorhandensein der N=N-Bindung bei 1570 cm^{-1} an. V_2 -Eliminierungsprodukte traten nicht auf. Diese Umsetzung ermöglicht eine bequeme Synthese von Pyrano-pyrazolinen aus sekundären Diazoalkanen. In der Literatur sind nur sehr wenige Vertreter dieses heterocyclischen Systems bisher bekannt, jedoch zeigen einige von diesen eine milde antithrombotische Wirkung ¹³²⁾. Die gleiche Umsetzung bei 3-Cyanocoumarinen liefert ausschließlich die 4-C-Alkylierungsprodukte ¹³⁰⁾.





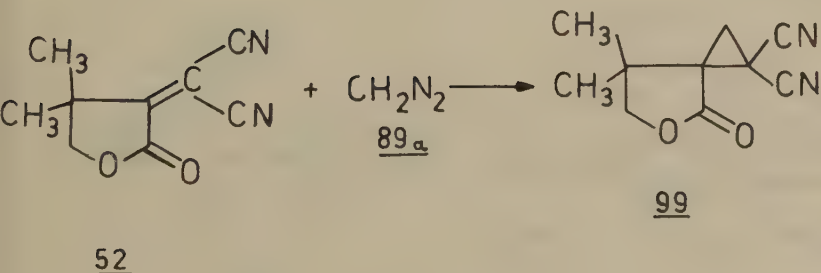
Die Umsetzung von 20 und 21 mit einer Diazocarbonylverbindung, Diazoessigsäureethylester (89e) ergab bei Raumtemperatur in den verschiedensten Lösungsmitteln keine Reaktion. Auch durch Kupfersalz katalysiert, reagierten die carbenoiden Spezies in den verschiedensten Lösungsmitteln nicht mit 20 und 21. Eine langsame Reaktion ergab sich erst bei der Thermolyse in Dioxan bei Siedetemperatur; Reaktionsdauer: 14 Tage. Das dunkelbraune bis schwarze Öl widerstand allen Destillationsversuchen, es wurde nach der Reaktion direkt über eine 1,5 m Säule (Kieselgel) chromatographiert. Es zeigte sich, daß hauptsächlich das 4-C-subst.-Produkt 97 bzw. 98 gebildet wird neben geringen Mengen an Cyclopropanverbindung. Dies deutet darauf hin, daß im Falle von 89e zuerst langsam 1,3-dipolare Cycloaddition stattfindet, die unter Spaltung (N_2 -Eliminierung) über Cyclopropan das Alkylierungsprodukt liefert ¹³³).



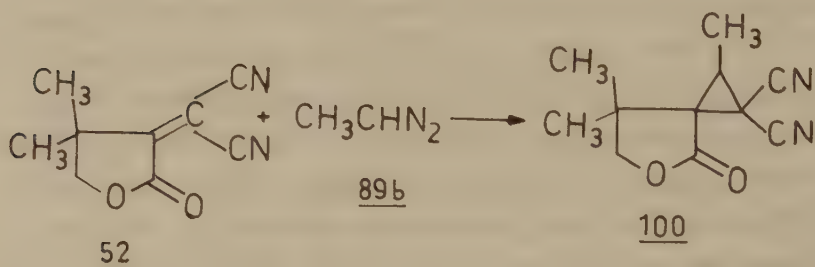
2. Umsetzung von α -Methylensubst.- γ -lacton mit Diazoalkanen

Da wir bereits das chemische Verhalten der Doppelbindung in 6-Ringlactonen beleuchteten, interessierte uns auch das reaktive Verhalten der exocyclischen Doppelbindung bei den biologisch interessanten α -Methylensubst.- γ -lactonen. Über die alkylierungsfähigkeit dieser Gruppe wurde ausgiebig von S.M.Kupchan et al. (76-78) und P.A.Grieco et al. (27,28) berichtet. Wir untersuchten diese Doppelbindung bezüglich der Additionsreaktionen mit Diazoalkanen. Dies soll im folgenden am Beispiel des Lactons 52 aufgezeigt werden. Die Umsetzung von 52 mit 89a lieferte bei tiefer Temperatur unter Stickstoffentwicklung die Spiro-verbindung 99 .

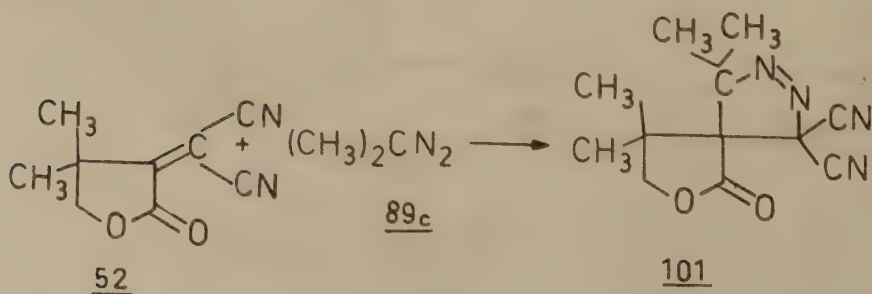
Die Reaktionsweise muß so verstanden werden, daß zuerst 1,3-dipolare Addition erfolgt, wobei jedoch auf Grund der stark elektronenziehenden Cyano-Gruppen Stickstoffeliminierung eintritt ¹³⁷⁾. Das IR-Spektrum bestätigt durch das Fehlen der N=N und der C=C Bande die Spirostruktur 99 .



Die Umsetzung von 52 mit 89b lieferte bei tiefer Temperatur ebenfalls unter Stickstoffentwicklung die subst. Spiro-Verbindung 100. Die Reaktionsweise ist analog der Bildung von 99 zu formulieren. Diese Reaktionen entsprechen auch den Beobachtungen anderer Autoren an ähnlichen Doppelbindungen^{137,138}

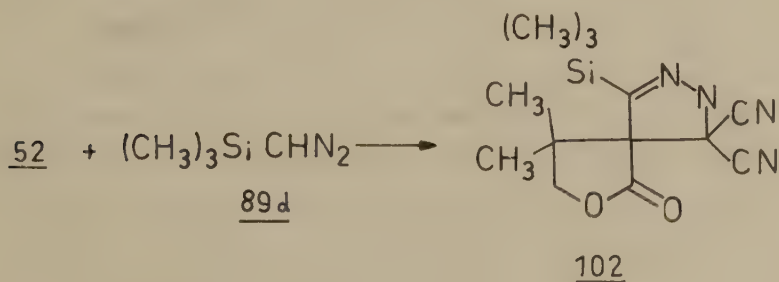


Die Umsetzung von 52 mit dem sekundären Diazoalkan 89c ergab als einziges Produkt das Spiropyrazolin 101, das auf eine normale 1,3-dipolare Additionsreaktion zurückzuführen ist. Ein Stickstoffeleminierungsprodukt (Cyclopropan) trat bei dieser Reaktion nicht auf. Das IR-Spektrum zeigt bei 2240 cm^{-1} die CN-Gruppe an und durch die Bande bei 1560 cm^{-1} das Vorhandensein der N=N-Gruppe an. Das Verhalten von 52 gegenüber sekundäre Diazoalkanen entspricht dem bei den α,β -ungesättigten 6-Ring-lactonen.



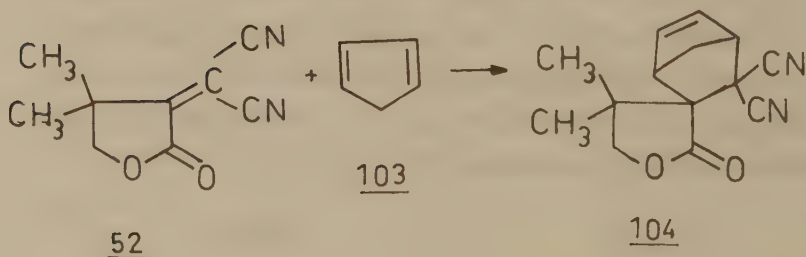
Für die Umsetzung von 52 mit Diazoessigester (89e) stellten sich noch größere Schwierigkeiten als bei der Umsetzung mit den 6-Ringlactonen ein. Selbst mehrmonatige Reaktion bei verschiedenen Temperaturen führte zu keiner Umsetzung. Auch unter Thermolysebedingungen gelang es uns nicht ein Reaktionsprodukt zu isolieren. Die Kupfersalz-katalysierte Zersetzung in carbonyloide Spezies in Gegenwart des Substrats sowie Photolyse führten auch zu keiner Umsetzung. Aus diesen Gründen verfolgten wir diese Umsetzung nicht weiter.

Die Umsetzung von 52 mit 89d entsprach der normalen 1,3-dipolaren Cycloaddition und ergab das siliziumhaltige Spiropyrazolin 102. Die Addition verlief sehr langsam, so wurde 52 mit 89d in Ether im Dunkeln, um eine Zersetzung zu vermeiden, über einen Zeitraum von 100 h aufbewahrt, wobei allmählich 102 auskristallisierte. Der Trimethylsilylrest stabilisiert das Pyrazolin 102 so stark, dass dies als einziges Produkt isoliert werden kann, während wie vorher gezeigt primäre Diazoalkane Cyclopropane ergeben. Die Struktur wird bestätigt durch das IR-Spektrum, 3300 cm^{-1} N-H-Gruppe und das Fehlen der N=N-Schwingung.



3. Diels - Alder - Reaktion von α -Methylensubst.- γ -lacton mit Cyclopentadien

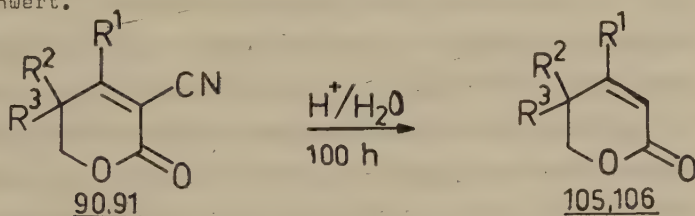
Im folgenden wird an Hand eines Beispiel noch gezeigt, daß die energiereiche exocyclische Doppelbindung des Lacton 52 auch in der Lage ist $[\pi^4_s + \pi^2_s]$ Cycloaddition einzugehen. Dies eröffnet einen einfachen Weg zur Darstellung bicyclischer und tricyclischer Spiroheterocyclen. Die unkatalysierte Diels-Alder Reaktion von 52 mit monomeren Cyclopentadien liefert das Spirobicyclohepten-derivat 104 in guter Ausbeute. Es soll hier noch vermerkt werden, das die α,β -ungesättigten 6-Ringlactone unter normalen Bedingungen mit verschiedenen Dienen nicht zur Reaktion gebracht werden konnten.



Synthese 4,5,5-trisubst.-2-Oxo-5,6-dihydro-2H-pyrane

Die Umsetzung der durch Reaktion von Diazomethan mit den Cyano-lactonen bequem zugänglichen Lactone 90 und 91 mit Salzsäure liefert durch Verseifung und Decarboxylierung die 4,5,5-Tri-subst.lactone 105 und 106 .

Während bei der Verseifung und Decarboxylierung der in 4-Stel-lung unsubstituierten Cyanolactone 15 %ige Salzsäure und eine Reaktionszeit von 36 h ausreicht, müssen die in 4-Stellung subst. Cyanolactone 90 und 91 100 h mit stetiger Zugabe von konz. Salzsäure erhitzt werden. Selbst nach 100 h konnte gas-chromatographisch-massenspektrometrisch nur ein 90 % Umsatz neben 10 % unumgesetzter Ausgangssubstanz festgestellt werden. Dies deutet darauf hin, daß der Substituent in 4-Stellung durch seine Abschirmung den Angriff des Protons an die Cyano-Gruppe sehr erschwert.



	R ¹	R ²	R ³
<u>105</u>	CH ₃	CH ₃	CH ₃
<u>106</u>	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃

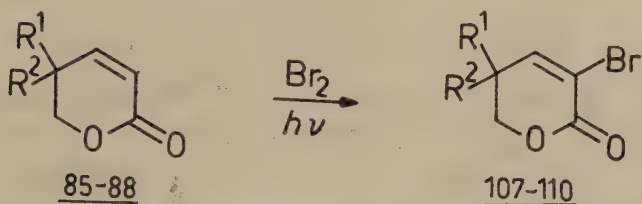
Die Resonanzsignale von H_{Olefin} 105 bei $\delta = 5,73$ ppm und 106 bei $\delta = 5,83$ ppm werden durch die cisoiden Methylgruppe jeweils in ein Quartett mit einer Kopplungskonstanten $J = 1,3$ Hz auf-gespalten.

5. Umsetzung subst.-2-Oxo-5,6-dihydro-2H-pyrane mit Brom

Wie wir bereits früher zeigen konnten ³³⁾ setzt sich 85 mit Brom nicht unter Addition an die Doppelbindung um, sondern liefert langsam das Substitutionsprodukt in 3-Stellung, 3-Brom-5,5-dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (107). Bei genauerer Untersuchung des Reaktionsablaufes stellten wir fest, daß das Brom als Radikal Substitution in 3-Stellung eingeht.

Die Bromierung ist einer der meist untersuchten Substitutionsreaktionen von Pyran-2-onen. In der Literatur wird über ein sehr unterschiedliches Verhalten von 6-Ringlactonen gegenüber Brom berichtet ¹³⁹⁾. Bei den doppelt ungesättigten 6-Ringlactonen, bei denen die 3- und 5-Stellung frei ist, wird in der Kälte bevorzugt in 3-Stellung und in der Wärme zusätzlich in 5-Stellung bromiert. Kaum etwas wurde bisher über die Reaktivität von Brompyran-2-onen berichtet. Pechmann ¹⁴⁰⁾ beschreibt den nicht geglückten Versuch das Bromatom in den Brompyran-2-onen durch verschiedene nukleophile Reagenzien zu ersetzen. Die Umsetzung der vorher beschriebenen 5,5-disubst.-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyrane 85-88, bei denen die 5-Stellung durch zwei Substituenten blockiert ist, ergab bei der radikalischen Bromierung nur die in 3-Stellung substituierten Produkte. Auch bei Verwendung eines sehr großen Überschusses an Brom erfolgte keine Weiterreaktion zu mehrfach bromierten Produkten. Die Ausbeuten sind bezüglich der eingesetzten ungesättigten Lactone quantitativ. Es empfiehlt sich, das Brom unter äußerer Belichtung nur langsam hinzuzugeben, da die Reaktion mit beträchtlicher Wärmeentwicklung sonst zu stürmisch (explosionsartig) ablaufen kann. Auf die Zugabe eines Radikalbildners wie Dibenzoylperoxid kann verzichtet werden.

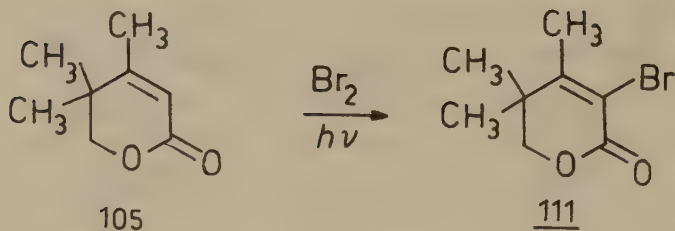
Formelschema XI zeigt die durch radikalische Bromierung erhaltenen Produkte.



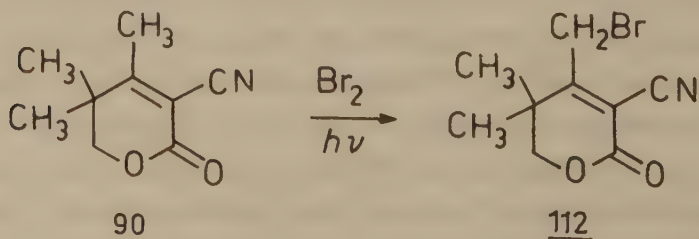
	R ¹	R ²
<u>107</u>	CH ₃	CH ₃
<u>108</u>	CH ₃	C ₂ H ₅
<u>109</u>	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
<u>110</u>	CH ₃	C ₃ H ₇

Da die Doppelbindung in 3,4-Stellung nicht substituiert war, wurde die radikalische Bromierung bei einem in 4-Stellung subst. Lacton, dem 4,5,5-Trimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (105) untersucht. Es bestand nun die Möglichkeit, einer Reaktion wie oben beschrieben, Substitution in 3-Stellung, als auch der allylischen Bromierung der Methylgruppe in 4-Stellung. Die Umsetzung gelang in der Siedehitze bei innerer Belichtung mit Tetrachlorkohlenstoff als Lösungsmittel. Die Unterscheidung ob in 3-Stellung oder in allyl-Stellung bromiert wurde, lieferte das ¹H-NMR-Spektrum, das durch das Fehlen des olefinischen Proton in 3-Stellung damit anzeigte, das in 3-Stellung bromiert wurde. Dies bedeutet, daß eine freie 3-Stellung bei der radi-

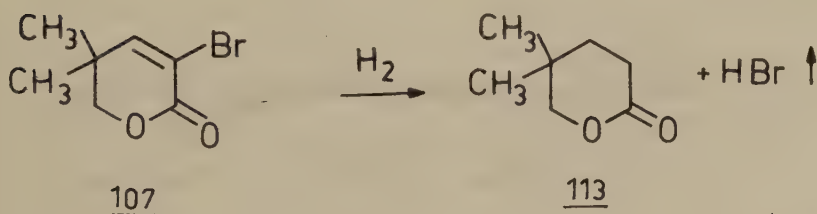
kalischen Bromierung der allyl-Stellung vorgezogen wird.



Es war nun noch zu untersuchen, ob und wo bei einem in 3- und 4-Stellung subst. Lacton eine Bromierung auftritt. Wir wählten als Beispiel das 3-Cyano-4,5,5-trimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (90). Es zeigte sich, daß auch bei einem sehr großen Bromüberschuß nur einmal bromiert wurde. Die Zuordnung, an der die Bromierung stattgefunden hatte lieferte wiederum das ^1H -NMR-Spektrum. Während das Lacton 90 für die Methyl-Gruppe in 4-Stellung ein Singulett bei $\delta = 2,27$ ppm (3 Protonen) besitzt, trat bei dem bromierten Produkt 112 eine paramagnetische Verschiebung zu $\delta = 4,06$ ppm auf. Die Integration, 2 Protonen, zeigte damit an, daß allylisch bromiert wurde.

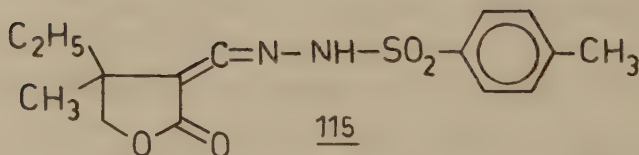
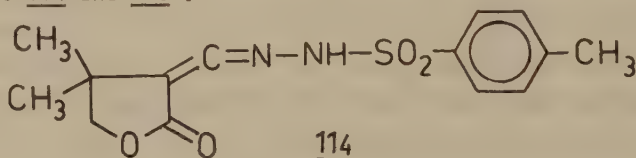


Da über die Reaktivität der 3-Brom-pyran-2-one in der Literatur äußerst wenig berichtet wurde, untersuchten wir, inwieweit sich das Brom substituieren läßt. Wir stellten dabei fest, daß sowohl unter extremen Bedingungen (Druck, Temperatur) als auch unter Phasentransfer-Katalyse mit verschiedenen Anionen keine Reaktion auftrat. Wir hofften, noch durch Hydrierung der Doppelbindung zu 4-Brom-tetrahydropyran-2-onen zu gelangen, um aus diesen durch Arbusov-Reaktion 4-Phosphono-6-lactone darzustellen. Wir stellten jedoch bei sämtlichen eingesetzten Hydrierkatalysatoren fest, daß neben der Hydrierung der Doppelbindung auch in allen Fällen Bromwasserstoffabspaltung zu dem bereits bekannten Lacton 113 ⁴¹⁾ auftrat.



III. Umsetzung von Tetrahydrofuran-2,3-dionen mit Toluolsulfonsäure- hydrazid

Schließlich soll noch gezeigt werden, daß die α -Ketolactone 39a-b (s.S.) in einer anderen Weise als wertvolle Ausgangssubstanzen dienen können. So erhielten wir bei der Umsetzung von 39a-b (s.S.) mit Toluolsulfonsäurehydrazid in alkoholischer Lösung unter Zugabe katalytischer Mengen Säure die sehr gut kristallisierenden Tosylhydrazone 114 und 115 .



Tosylhydrazone sind ausgezeichnete Ausgangssubstanzen zur Erzeugung von Diazoverbindungen (Bamford-Stevens-Reaktion) ¹⁴¹). Solche Diazo-Verbindungen können "in situ" erzeugt werden und sich thermisch in Carbene umwandeln lassen. Auch durch Vakuumpyrolyse lassen sich Diazoverbindungen herstellen. Durch anschließende Folgereaktion mit ungesättigten Systemen eröffnet sich ein weiterer Weg zur Darstellung von subst. Lactonen. Es soll hier noch erwähnt werden, daß zur Erzeugung der Diazo-Verbindung die Chromatographie über Aluminiumoxid ausreicht ¹⁴¹).

C. Zusammenfassung

=====

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde gezeigt, daß β -Hydroxy-oxo-Verbindungen mit Knoevenagel-Komponenten α,β -ungesättigte 6-Ringlactone ergeben. Es wurde festgestellt, daß für schwach aktivierte Knoevenagel-Komponenten TiCl_4 /Pyridin als Katalysator hervorragend geeignet ist. So wurde aus 2-Methyl-2-hydroxymethyl-propanal-(1) (12a) und Phosphonoessigsäuretriethylester (13i) unter TiCl_4 /Pyridin -Katalyse 5,5-Dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-phosphonsäurediethylester (22) erhalten. Sowohl Knoevenagel-Komponenten als auch β -Hydroxy-oxo-Verbindungen konnten in weitem Maße variiert werden. Für stärker aktivierte Knoevenagel-Komponenten lieferte Piperidinacetat/ β -Alanin gute Ausbeuten, dies wurde zum Beispiel bei der Synthese von 3-Cyano-5,5-dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (20) aus 2-Methyl-2-hydroxymethyl-propanal-(1) (12a) und Cyanessigsäureethylester (13c) aufgezeigt. Ferner konnten α,β -ungesättigte 6-Ringlactone durch Acylierung von β -Hydroxy-oxo-Verbindungen mit CH_2 -aciden Verbindungen mit anschließendem Lactonringschluß hergestellt werden, wie aus 2-Methyl-2-hydroxymethyl-undecanal-(1) (12e) und Diketen (13f) synthetisierte 3-Acetyl-5-methyl-5-nonyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran.

Die Umsetzung von α -Hydroxy-oxo-Verbindungen mit Wittig-Horner-Reagenzien lieferte direkt α,β -ungesättigte 5-Ringlactone. Aus Pivaloin (29a) bzw. Benzoin (29b) und Phosphonoessigsäuretriethylester wurde 4,5-Di-tert.-butyl-2-oxo-5H-furan (30) bzw. 4,5-Diphenyl-2-oxo-5H-furan (31) erhalten.

Dagegen wurde bei der Umsetzung einer β -Hydroxy-oxo-Verbindung, 2-Methyl-2-hydroxymethyl-propanal-(1) (12a) mit Phosphonoessigsäuretrimethylester (13i) unter Wittig-Horner Bedingungen der

5-Hydroxy-4,4-dimethyl-pent-2t-ensäuremethylester (32) erhalten. Es gelang uns ferner zu zeigen, daß α,β -ungesättigte 6-Ring-lactone aus Halogen-oxo-Verbindungen mit Kaliumsalzen von CH_2 -aciden Komponenten durch Phasentransferkatalyse mit Kronenethern bequem hergestellt werden können, so z.B. 5,5-Dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbonsäuremethylester (26) aus 3-Chlor-2,2-dimethyl-propanal-(1) (12f) und Malonsäuremethylester Kaliumsalz (131).

Cyanacrylsäureester, Kondensationsprodukte aus Aldehyden mit Cyanessigestern ergeben unter dem Einfluß starker Säuren direkt substituierte Butyrolactone. Aus 2-Ethylbutanal (33c) und Cyanessigsäureethylester (13c) wurde auf diese Weise 5,5-Diethyl-2-oxo-tetrahydrofuran (36) hergestellt; der Mechanismus dieser Reaktion wurde aufgezeigt.

Die Synthese von α -Methylen-disubst.-butyrolactonen gelang durch Umsetzung von α -Ketolactonen mit Knoevenagel-Komponenten. Hierbei wurde festgestellt, daß für schwach aktivierte Knoevenagel-Komponenten TiCl_4 /Pyridin als Katalysator sehr gut geeignet ist, was an Hand zahlreicher Beispiele gezeigt werden konnte; 4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylen-acetylcarbonsäuremethylester (41) wurde unter dieser Katalyse aus 4,4-Dimethyl-tetrahydrofuran-2,3-dion(39a) und Acetessigsäuremethylester (40a) erhalten. Für stärker aktivierte Knoevenagel-Komponenten erwies sich Piperidinacetat/ β -Alanin als sehr gut geeignet wie die Umsetzung von 39a mit Rhodanin (40g) zum 4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylenrhodanin (49) aufzeigt. Sehr stark aktivierte Knoevenagel-Komponenten wie das Malonsäuredinitril(40i) setzten sich mit (39a) und β -Alanin zum 4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylen-dinitril (52) um.

α -Methylenmonosubstituierte-butyrolactone wurden aus α -Keto-lactonen mit Wittig-Horner-Komponenten erhalten. Die Umsetzung von 4,4-Dimethyl-tetrahydrofuran-2,3-dion (39a) mit Methylen-diphosphonsäuretetraethylester (54b) lieferte den (Z)-4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylen-mono-phosphonsäuredimethylester (61). Auch in diesem Fall konnten zahlreiche Wittig-Horner-Komponenten mit Erfolg eingesetzt werden, wobei hauptsächlich Z-Isomere gebildet wurden.

Durch spezifische γ -Alkylierung von 2-Oxopropylphosphonsäuredimethylester (54c) mit Chlorsilanen wurden siliziumhaltige Wittig-Horner-Reagenzien erhalten; so auch aus Chlormethylethyl-dimethylsilan (55b) und 54c den 5,5-Dimethyl-2-oxo-5-siloheptylphosphonsäuredimethylester.

Die Synthese von α -Methylenmonosubst.-butyrolactonen gelang ausgehend von 3-Diethylphosphono-2-oxo-tetrahydrofuran (67a) bzw. 3-Diethylphosphono-5-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran (67b) durch Umsetzung mit Aldehyden. Die Umsetzung von Ferrocen-aldehyd (68b) mit 67a ergab das (E)-3-Ferrocenyliden-2-oxo-tetrahydrofuran (70). Es konnte ferner ein α,β -ungesättigtes Aldehyd, Vitamin-A-aldehyd (68c) zum (all-E)-3- 3,7-Dimethyl-9-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-2,4,6,8-nonatetraenyliden-2-oxo-tetrahydrofuran (72) mit 67a umgesetzt werden. Ein Aldehyd, der über eine freie funktionelle Gruppe verfügt, Indol-3-aldehyd, reagierte mit 67a zum (E)-3-Indolyliden-2-oxo-tetrahydrofuran (73). Diese Umsetzungen ließen sich auch auf andere heterocyclische Systeme übertragen, was am Beispiel der Reaktion von Isatin (74) mit Malonsäuredinitril (40i) zum 3-Dicyanomethylen-2,3-dihydro-indolon (75) bzw. mit Methylen-diphosphonsäuretetraethylester (54b) zum (E)-3-Diethylphosphonomethylen-2,3-dihydro-2-indolon (76) gezeigt werden konnte.

α -Methylensubstituierte Butyrolactone, bei denen ein Substituent eine Carbonsäurefunktion ist, lagern sich unter dem Ein-

fluß von Säuren und Basen zu α,β -ungesättigten 6-Ringlactonen um, wobei teilweise Isomerisierung der Umlagerung vorgelagert sein muß. Ausgehend von 4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylen-dicarbon säuredimethylester (44) wurde das Calciumsalz der 5,5-Dimethyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3,4-dicarbon säure (7) einem Inhaltsstoff aus Euphorbia biglandulosa Desf. synthetisiert. Im zweiten Teil der Arbeit wurde das reaktive Verhalten der Doppelbindung bei α,β -ungesättigten 5- und 6-Ringlactonen untersucht. Die Umsetzung von 3-subst.-5,5-Dialkyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyranen mit primären Diazoalkanen sowie Diazocarbonylverbindungen lieferte die in 4-Stellung substituierten Produkte. Aus 3-Cyano-5,5-dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (20) wurde mit Diazoethan (89b) 3-Cyano-5,5-dimethyl-4-ethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (94) erhalten. Dem gegenüber wurde bei der Umsetzung von 20 mit einem sekundären Diazoalkan 2-Diazopropan (89c) das 7a-Cyano-3,3,4,4-tetramethyl-4,5-dihydro-pyrano 3,4-c-pyrazol-7-on (95) erhalten. Bei der Umsetzung von 4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylen dinitril (52) mit Diazomethan (89a) wurde 2,2-Dicyano-4,4-dimethyl-spiro cyclopropan-1,3-tetrahydrofuran -2-on (99) erhalten; mit 2-Diazopropan (89c) wurde 5,5-Dicyano-3,3,4,4-tetramethyl-spiro (1-pyrazolin)-4,3-tetrahydrofuran -2-on (101) gebildet. Die energiereiche exocyclische Doppelbindung von 52 konnte mit Cyclopentadien (103) im Sinne einer Diels-Alder-Reaktion glatt umgesetzt werden zum 3,3-Dicyano-4,4-dimethyl-spiro bicyclo 2,2,1 hept(5)en-2,3-tetrahydrofuran -2-on (104). Es wurde auch das reaktive Verhalten der substituierten 6-Ringlactone mit Brom untersucht, dabei stellte sich heraus, daß bevorzugt in freier 3-Stellung radikalische Substitution auftritt. 4,5,5-Trimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (105) reagierte mit Brom zum 3-Brom-4,5,5-trimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (111).

Ist hingegen die 3-Stellung blockiert, so wird allylisch bromiert. Aus 3-Cyano-4,5,5-trimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (90) bildete sich mit Brom das 3-Cyano-4-brommethyl-5,5-dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (112).

Die Synthese der 5,5-disubst.-2-Oxo-5,6-dihydro-2H-pyrane gelang durch Verseifung der 3-Cyano- bzw. Carbonsäurederivate, befindet sich ein weiterer Substituent in 4-Stellung, so schirmt er den Angriff des Protons an den zu verseifenden Rest in 3-Stellung sehr stark ab; aus 90 wurde durch 100 h Rückfluß-kochen mit konzentrierter Salzsäure das 4,5,5-Trimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (105) erhalten.

Schließlich wurde noch gezeigt, daß 4,4-Dimethyl-tetrahydrofuran-2,3-dion (39a) und 4-Ethyl-4-methyl-tetrahydrofuran-2,3-dion (39b) mit Toluolsulfonsäurehydrazid zu 4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-tosylhydrazon (114) und 4-Ethyl-4-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-tosylhydrazon (115) reagierten.

D. Experimenteller Teil

=====

Die Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert.

Zur Aufnahme der Spektren dienten folgende Geräte:

Perkin-Elmer, Modell 521 (IR), Varian A-60 A, Perkin-Elmer R-24-B, Brucker WP-80, (^1H -NMR, innerer Standard TMS) und Varian MAT, CH-5/2, Einlaß GC-HP 57/50 2 m Glas, 2 mm Chromosorb W/AW DMCS 80 - 100 (MS).

2-Methyl-2-hydroxymethyl-propanal-(1) (12a)

wurde dargestellt nach Lit ¹⁴²).

2-Methyl-2-hydroxymethyl-butanal-(1) (12b)

wurde dargestellt nach Lit ¹⁴³).

2-Hydroxymethyl-2-ethyl-butanal-(1) (12c)

wurde dargestellt nach Lit ¹⁴²).

2-Methyl-2-hydroxymethyl-pentanal-(1) (12d)

wurde dargestellt nach Lit ¹⁴²).

2-Methyl-2-hydroxymethyl-undecanal-(1) (12e)

wurde dargestellt nach Lit ¹⁴²).

3-Chlor-2,2-dimethyl-propanal-(1) (12f)

wurde dargestellt nach Lit ⁶⁴).

Acetessigsäureethylester (13a) (Merck) wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

3-Oxohexansäureethylester (13b) (Aldrich) wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Cyanessigsäureethylester (13c) (Merck) wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Phosphonoessigsäuretriethylester (13d) (Aldrich) wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Malonsäure-cycl.-isopropylidenester (13e) wurde dargestellt nach Lit.¹⁴⁴⁾

Diketen (13f) (Merck) wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Cyanessigsäurechlorid (13g) wurde dargestellt nach Lit.¹⁴⁵⁾

Malonsäuremethylesterchlorid (13h) wurde dargestellt nach Lit.¹⁴⁶⁾.

Phosphonoessigsäuretrimethylester (13i) (Aldrich) wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Cyanessigsäure Kaliumsalz (13k) wurde dargestellt nach Lit.¹⁴⁷⁾

Malonsäuremethylester Kaliumsalz (13l) wurde dargestellt nach Lit.¹⁴⁸⁾.

Darstellung von 3,5,5-trisubst.,-2-Oxo-5,6-dihydro-2H-pyranen

Allgemeine Vorschrift I a:

Zu 400 ml THF gibt man unter Feuchtigkeitsausschluß und raschem Rühren bei $-10 - 0^{\circ}\text{C}$ 22 ml (0,2 mol) TiCl_4 in 50 ml absol. CCl_4 . Es bildet sich ein gelber flockiger Niederschlag. Dazu werden entweder lösungsmittelfrei oder in 50 ml absol. THF gelöst 0,05 mol β -Hydroxyoxo-Verbindung 12a - e und 0,05 mol Knoevenagel-Komponente 13a - d hinzugefügt. Man tropft nun innerhalb von 4 h unter schnellem Rühren 16 ml (0,2 mol) wasserfreies Pyridin in 50 ml absol. THF hinzu, wobei die Lösung eine orange bis braune Färbung annimmt. Man läßt nun 48 h bei Raumtemp. rühren, versetzt danach mit 100 ml Ether und 100 ml Wasser, läßt 2 h hydrolisieren, wäscht die etherische Phase 2 mal mit je 100 ml gesättigter Kochsalz-, Natriumhydrogencarbonat-, Kochsalz-Lösung, trocknet über Magnesiumsulfat und zieht das Lösungsmittel bei 40°C ab (Rotationsverdampfer). Die entstandenen Produkte 14 - 23 werden im Hochvakuum über eine 5 cm Vigreux-Kolonne destilliert. (20 und 21 werden umkristallisiert)

Allgemeine Vorschrift I b:

Zu 0,5 mol β -Hydroxyoxo-Verbindung 12a - e und 0,5 mol Knoevenagel-Komponente 13a - c, e in 400 ml Toluol fügt man 5 g Piperidinacetat, 0,5 g β -Alanin und erhitzt am Wasserabscheider bis keine Wasserabscheidung mehr auftritt (ca 5 h). Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer (Badtemp. bis 80°C) abgezogen und der Rückstand i. Vak. über eine 5 cm Vigreux-Kolonne destilliert (bei 20, 21 und 24 wird der Rückstand umkristallisiert).

Allgemeine Vorschrift I c:

Zu 0,5 mol β -Hydroxyoxo-Verbindung 12a - e in 400 ml Toluol fügt man 0,5 g 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) und tropft bei 30 - 40°C 0,5 mol 13f langsam hinzu. Nachdem die exotherme Reaktion beendet ist, gibt man 5 g Piperidinacetat, 0,5 g β -Alanin dazu und erhitzt am Wasserabscheider bis keine Wasserabscheidung mehr auftritt (ca. 5 h). Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer (Badtemp. bis 80°C) abgezogen und der Rückstand i.Vak. destilliert.

Allgemeine Vorschrift Id:

Zu 0,05 mol β -Hydroxyoxo-Verbindung 12a - c in 100 ml Ether gibt man 4 g Pyridin und 0,1 g DMAP und tropft bei Raumtemp. 0,05 mol Knoevenagel-Komponente 13g - h hinzu. Nach 1 h wird abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in 100 ml Toluol gelöst und nach Zusatz von 1 g Piperidinacetat, 0,1 g β -Alanin 5 h am Wasserabscheider erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer (Badtemp. bis 80°C) abgezogen und der Rückstand i.Vak. destilliert (bei 20 und 21 wird der Rückstand umkristallisiert).

Allgemeine Vorschrift Ie:

Zu 0,05 mol 12f in 200 ml Benzol wird 0,05 mol Knoevenagel-Komponente 13k - l hinzugefügt und mit 1 g 18-Crown-6 10 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird nach Zugabe von 1 g Piperidinacetat, 0,1 g β -Alanin 5 h am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Lösung über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wird i.Vak. abgezogen und der Rückstand destilliert (bei 20 wird umkristallisiert).

3-Acetyl-5,5-dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (14)

Nach Vorschrift I a: Dargestellt aus 5,01 g (0,05 mol) 12a und 6,6 g (0,05 mol) 13a . Destillation i.Vak. lieferte 14 als farblose Flüssigkeit.

Ausb. 6,7 g (80 %)

Sdp. 75°C/0,05 Torr (Lit.⁵¹) 144 - 146°C/12 Torr)

n_D^{20} 1,4858 (Lit.⁵¹) n_D^{20} 1,4859

IR (Film): 2960 (C-H), 1715 (C=O Lacton), 1685 (C=O Acetyl),
1600 (C=C), 1300, 1050 cm^{-1} (C-O-C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,30 (s; 6H, CH_3 -), 2,55 (s; 3H, CO- CH_3),
4,24 (s; 2H, 6-H), 7,70 (s; 1H, 4-H)

MS (70 eV): m/e = 168 (17 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 153 (15 %, $\text{M-CH}_3^{+\bullet}$),
43 (100 %, $\text{CH}_3\text{C=O}^+$)

Nach Vorschrift I b: Dargestellt aus 50,1 g (0,5 mol) 12a und 65 g (0,5 mol) 13a . Destillation i.Vak. lieferte 14 als farblose Flüssigkeit. Identisch mit dem nach I a erhaltenen Produkt.

Ausb. 51,2 g (61 %)

Nach Vorschrift I c: Dargestellt aus 50,1 g (0,5 mol) 12a und 42 g (0,5 mol) 13f . Destillation i.Vak. lieferte 14 als farblose Flüssigkeit. Identisch mit dem nach I a und I b erhaltenen Produkt.

Ausb. 74 g (89 %)

3-Acetyl-5-ethyl-5-methyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (15)

Nach Vorschrift I a: Dargestellt aus 5,80 g (0,05 mol) 12b und 6,5 g (0,05 mol) 13a. Destillation im Vakuum lieferte 15 als farblose Flüssigkeit.

Ausb. 6,8 g (75 %)

Sdp. 85 - 88°C/0,07 Torr

n_D^{20} 1,4906

IR (Film): 2960 (C-H), 1715 (C=O Lacton), 1680 (C=O Acetyl),
1600 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,99 (t, $J=7\text{Hz}$; 3H, CH_3CH_2), 1,20 (s; 3H, CH_3)
1,55 (q, $J=7\text{Hz}$; 2H, CH_3CH_2), 2,50 (s; 3H, CO-CH_3),
4,24 (s; 2H, 6-H), 7,65 (s; 1H, 4-H)

MS (70 eV): m/e = 182 (13 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 167 (9 %, $\text{M-CH}_3^{+\bullet}$),
153 (13 %, $\text{M-C}_2\text{H}_5^{+\bullet}$), 43 (100 %, $\text{CH}_3\text{C=O}^{+\bullet}$)

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (182,2)	Ber. C 65,93	H 7,69
	Gef. C 65,17	H 7,92

Nach Vorschrift I b: Dargestellt aus 58 g (0,5 mol) 12b und 65 g (0,5 mol) 13a. Destillation i.Vak. lieferte 15 als farblose Flüssigkeit. Identisch mit dem nach I a erhaltenen Produkt.

Ausb. 50 g (55 %)

Nach Vorschrift I c: Dargestellt aus 58 g (0,5 mol) 12b und 42 g (0,5 mol) 13f. Destillation i.Vak. lieferte 15 als farblose Flüssigkeit. Identisch mit dem nach I a und I b erhaltenen Produkt.

Ausb. 80 g (87 %)

3-Acetyl-5,5-diethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (16)

Nach Vorschrift I a: Dargestellt aus 6,5 g (0,05 mol) 12c und 6,5 g (0,05 mol) 13a . Destillation i.Vak. lieferte 16 als farblose Flüssigkeit.

Ausb. 7,06 g (72 %)

Sdp. 120 - 125°C/0,2 Torr

n_D^{20} 1,4850

IR (Film): 2960 (C-H), 1720 (C=O Lacton), 1690 (C=O Acetyl),
1610 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,93 (t, $J=7\text{Hz}$; 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1,62 (q, $J=7\text{Hz}$; 4H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ -), 2,50 (s; 3H, CO-CH_3), 4,30 (s; 2H, 6-H), 7,68 (s; 1H, 4-H)

MS (70 eV): m/e = 196 (8 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 181 (3 %, $\text{M-CH}_3^{+\bullet}$),
167 (41 %, $\text{M-C}_2\text{H}_5^{+\bullet}$), 43 (100 %, $\text{CH}_3\text{C=O}^+$)

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (196,2) Ber. C 67,35 H 8,16

 Gef. C 66,66 H 8,40

Nach Vorschrift I b: Dargestellt aus 65 g (0,5 mol) 12c und 65 g (0,5 mol) 13a . Destillation i.Vak. lieferte 16 als farblose Flüssigkeit. Identisch mit dem nach I a erhaltenen Produkt.

Ausb. 51 g (52 %)

Nach Vorschrift I c: Dargestellt aus 65 g (0,5 mol) 12c und 42 g (0,5 mol) 13f . Destillation i.Vak. lieferte 16 als farblose Flüssigkeit. Identisch mit dem nach I a und I b erhaltenen Produkt.

Ausb. 89 g (92 %)

3-Acetyl-5-methyl-5-propyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (17)

Nach Vorschrift I a: Dargestellt aus 6,5 g (0,05 mol) 12d und 6,5 g (0,05 mol) 13a . Destillation i.Vak. lieferte 17 als farblose Flüssigkeit.

Ausb. 6,67 g (68 %)

Sdp. 94 - 96°C/0,08 Torr

n_D^{20} 1,4755

IR (Film): 2960 (C-H), 1725 (C=O Lacton), 1690 (C=O Acetyl),
1610 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,95 (m; 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), 1,15 (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-}$),
1,40 (m; 4H), 2,52 (s; 3H, CO-CH_3), 4,25 (s;
2H, 6-H), 7,65 (s; 1H, 4-H)

MS (70 eV): m/e = 196 (18 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 181 (17 %, $\text{M-CH}_3^{+\bullet}$), 153
(30 %, $\text{M-C}_3\text{H}_7^{+\bullet}$), 43 (100 %, $\text{CH}_3\text{C=O}^+$)

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (196,2)	Ber. C 67,35	H 8,16
	Gef. C 66,50	H 8,21

Nach Vorschrift I b: Dargestellt aus 65 g (0,5 mol) 12d und 65 g (0,5 mol) 13a . Destillation i.Vak. lieferte 17 als farblose Flüssigkeit. Identisch mit dem nach I a erhaltenen Produkt.

Ausb. 48 g (49 %)

Nach Vorschrift I c: Dargestellt aus 65 g (0,5 mol) 12d und 42 g (0,5 mol) 13f . Destillation i.Vak. lieferte 17 als farblose Flüssigkeit. Identisch mit dem nach a und I b erhaltenen Produkt.

Ausb. 88 g (90 %)

3-Acetyl-5-methyl-5-nonyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (18)

Nach Vorschrift I a: Dargestellt aus 10,7 g (0,05 mol) 12e und 6,5 g (0,05 mol) 13a . Destillation i.Vak. lieferte 18 als viskoses Öl.

Ausb. 10,4 g (74 %)

Sdp. 165 - 166°C/0,3 Torr

n_D^{20} 1,4800

IR (Film): 2940 (C-H), 1730 (C=O Lacton), 1695 (C=O Acetyl),
1610 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,90 (t, $J=7\text{Hz}$; 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), 1,21 (s; 3H, CH_3), 1,25 - 1,70 (s, breit; 16H, $(\text{CH}_2)_8$), 2,60 (s; 3H, CO-CH_3), 4,25 (s; 2H, 6-H), 7,7 (s; 1H, 4-H)

MS (70 eV): m/e = 280 (12 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 265 (23 %, $\text{M-CH}_3^{+\bullet}$), 154 (95 %, $\text{M-C}_9\text{H}_{18}^{+\bullet}$), 43 (100 %, $\text{CH}_3\text{C=O}^{+\bullet}$)

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (280,4)	Ber.	C 72,86	H 10,00
	Gef.	C 72,86	H 10,34

Nach Vorschrift I b: Dargestellt aus 107 g (0,5 mol) 12e und 65 g (0,5 mol) 13a . Destillation i.Vak. lieferte 18 als viskoses Öl. Identisch mit dem nach I a erhaltenen Produkt.
Ausb. 58,8 g (42 %)

Nach Vorschrift I c: Dargestellt aus 107 g (0,5 mol) 12e und 42 g (0,5 mol) 13f . Destillation i.Vak. lieferte 18 als viskoses Öl. Identisch mit dem nach I a erhaltenen Produkt.
Ausb. 127 g (91 %)

3-Butyryl-5,5-dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (19)

Nach Vorschrift I a: Dargestellt aus 5,01 g (0,05 mol) 12a und 7,90 g (0,05 mol) 13b. Destillation i.Vak. lieferte 19 als farblose Flüssigkeit.

Ausb. 7,25 g (74 %)

Sdp. 102 - 103°C/0,4 Torr

n_D^{20} 1,4754

IR (Film): 2960 (C-H), 1725 (C=O Lacton), 1690 (C=O Acetyl),
1610 (C=C), 1300, 1050 cm^{-1} (C-O-C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,92 (t, $\underline{J}$ =7Hz; 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), 1,25 (s; 6H, $\text{CH}_3\text{-}$), 1,65 (sext, $\underline{J}$ =7Hz; 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$),
2,92 (t, $\underline{J}$ =7Hz; 2H, $\text{CO-CH}_2\text{-}$), 4,20 (s; 2H, 6-H),
7,60 (s; 1H, 4-H)

MS (70 eV): m/e = 196 (12 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 181 (17 %, $\text{M-CH}_3^{+\bullet}$), 153
(32 %, $\text{M-C}_3\text{H}_7^{+\bullet}$), 71 (26 %, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}^+$),
43 (100 %, C_3H_7^+)

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (196,2)	Ber.	C 67,35	H 8,16
	Gef.	C 66,63	H 8,32

Nach Vorschrift I b: Dargestellt aus 50,1 g (0,5 mol) 12a und 79 g (0,5 mol) 13b. Destillation im Vakuum lieferte 19 als farblose Flüssigkeit. Identisch mit dem nach I a erhaltenen Produkt.

Ausb. 37 g (38 %)

3-Cyano-5,5-dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (2o)

Nach Vorschrift I a: Dargestellt aus 5,01 g (0,05 mol) 12a und 5,66 g (0,05 mol) 13c. Nach Abziehen des Lösungsmittel wurde der Rückstand aus Ether umkristallisiert. 2o wurde in farblosen Kristallen erhalten.

Ausb. 4,15 g (55 %)

Schmp. 91 - 92°C (Lit.⁴¹) 92°C)

IR (KBr): 2960 (C-H), 2230 (C=N), 1710 (C=O), 1610 cm⁻¹ (C=C)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,25 (s; 6H, CH₃-), 4,15 (s; 2H, 6-H),
7,50 (s; 1H, 4-H)

MS (70 eV): m/e = 151 (15 %, M⁺), 136 (36 %, M-CH₃⁺),
121 (35 %, M-CH₂O⁺), 94 (92 %, m/e 121-HCN⁺)

Nach Vorschrift I b: Dargestellt aus 102 g (1 mol) 12a und 113 g (1 mol) 13c. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand abfiltriert und mit wenig Ether farblos gewaschen. Das Produkt 2o identisch mit dem nach I a erhaltenen Produkt.
Ausb. 145 g (96 %)

Nach Vorschrift I d: Dargestellt aus 5,01 g (0,05 mol) 12a und 5,02 g (0,05 mol) 13g. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Ether umkristallisiert.
Ausb. 6,95 g (92 %)

Nach Vorschrift I e: Dargestellt aus 6,00 g (0,05 mol) 12f und 6,15 g (0,05 mol) 13k. Der Rückstand 2o wurde aus Ether umkristallisiert. Identisch mit dem nach I a erhaltenen Produkt.
Ausb. 7,00 g (93 %)

3-Cyano-5-ethyl-5-methyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (21)

Nach Vorschrift I a: Dargestellt aus 5,80 g (0,05 mol) 12b und 5,66 g (0,05 mol) 13c . Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 100 ml Ether aufgenommen und unter Rühren auf -30°C abgekühlt, wobei 21 in farblosen Nadeln auskristallisierte.

Ausb. 4,21 g (51 %)

Schmp. $46 - 47^{\circ}\text{C}$

IR (KBr): 2960 (C-H), 2230 (C=N), 1710 (C=O), 1605 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,00$ (t, $\underline{J}=7\text{Hz}$; 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), 1,25 (s; 3H, CH_3), 1,70 (q, $\underline{J}=7\text{Hz}$; 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), 4,25 (s; 2H, 6-H), 7,60 (s; 1H, 4-H)

MS (70 eV): $m/e = 165$ (6 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 150 (15 %, $\text{M-CH}_3^{+\bullet}$), 136 (34%, $\text{M-C}_2\text{H}_5^{+\bullet}$), 108 (56 %, $\text{M-CH}_2\text{O-HCN}^{+\bullet}$), 94 (58%), 80 (49 %, $m/e\ 108 - \text{CO}^{+\bullet}$), 27 (100 %, C_2H_3^{+})

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (165,2)	Ber.	C 65,45	H 6,67	N 8,48
	Gef.	C 65,48	H 6,77	N 8,48

Nach Vorschrift I b: Dargestellt aus 116,2 g (1 mol) 12b und 113 g (1 mol) 13c . Die Lösung wird unter Rühren auf -60°C abgekühlt, wobei 21 ausfällt. Es wird mit Ether farblos gewaschen. Das Produkt war identisch mit dem nach I a erhaltenen. Ausb. 150 g (91 %)

Nach Vorschrift I d: Dargestellt aus 5,80 g (0,05 mol) 12b und 5,02 g (0,05 mol) 13g . Aufarbeitung wie nach Vorschrift I b. Das Produkt 21 war identisch mit dem nach I a und I b erhaltenen. Ausb. 7,26 g (88 %)

5,5-Dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-
3-phosphonsäurediethylester (22)

Nach Vorschrift I a: Dargestellt aus 5,01 g (0,05 mol) 12a und 11,2 g (0,05 mol) 13d. Destillation i.Vak. lieferte 22 als viskoses Öl, das bei -30°C glasig erstarrte.

Ausb. 6,42 g (49 %)

Sdp. 118 - 125°C/0,1 Torr

IR (Film): 2960 (C-H), 1740 (C=O), 1620 (C=C), 1030 cm⁻¹ (P-O-C)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,21 (s; 6H, CH₃-), 1,40 (t, J=7Hz; 6H,

CH₃-CH₂-O), 4,08 (s; 2H, 6-H), 4,25 (m;

4H, CH₃-CH₂-O), 7,60 (d, J=19Hz; 1H, 4-H)

MS (70 eV): m/e = 262 (0,7 %, M⁺), 207 (80 %, M-C₂H₃⁺-C₂H₄⁺),

41 (100 %, C₃H₅⁺)

C₁₁H₁₉O₅P (262,2)

Ber. C 50,38

H 7,25

Gef. C 50,77

H 7,61

5-Ethyl-5-methyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-
3-phosphonsäurediethylester (23)

Nach Vorschrift I a: Dargestellt aus 5,80 g (0,05 mol) 12b und 11,2 g (0,05 mol) 13d. Destillation i.Vak. lieferte 23 als viskoses Öl, das bei -30°C glasig erstarrte.

Ausb. 6,21 g (45 %)

Sdp. 125 - 130°C/0,1 Torr

IR(Film): 2960 (C-H), 1725 (C=O), 1610 (C=C), 1030 cm^{-1} (P-O-C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,93 (t, $\underline{J}$ =7Hz; 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1,18 (s; 3H, CH_3), 1,36 (t, $\underline{J}$ =7Hz; 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$), 1,55 (q, $\underline{J}$ =7Hz; 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 4,08 - 4,25 (m; 6H), 7,80 (d, $\underline{J}$ =19Hz; 1H, 4-H)

MS (70 eV): m/e = 276 (2 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 221 (12 %, $\text{M-C}_2\text{H}_3\text{-C}_2\text{H}_4^+$), 29 (100 %, C_2H_5^+)

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{P}$ (276,2)	Ber.	C 52,17	H 7,60
	Gef.	C 51,12	H 7,87

4,4,8,8,12,12-Hexamethyl-2,6,10-trioxa-13-aza
tricyclo 7,3,1,0^{5,13}-tridecan (24)

Dargestellt aus 5,01 g (0,05 mol) 12a und 5,00 g (0,05 mol) Malonsäure in 50 ml alkoholischer Ammoniaklösung gemäß Lit⁴⁴⁾
Ausb. 9,40 g (69 %)

Schmp. 177°C (aus Ethanol) (Lit⁴⁴⁾ 177°C) (Lit^{42,43)} 185-187)

IR(KBr): 2950 (C-H), 1380 (C-(CH_3)₂), 1040 cm^{-1} (C-O-C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,79 (s; 9H, CH_3), 1,15 (s; 9H, CH_3), 3,15 (d, $\underline{J}$ =9Hz, 3H), 3,25 (s; 3H, C-H), 3,50 (d, $\underline{J}$ =9Hz, 3H)

MS (70 eV): m/e = 269 (10 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 268 (23 %, M-H^+), 213 (42 %, $\text{M-C}_4\text{H}_8^+$), 158 (100 %), 128 (60 %), 112 (87 %), 85 (70 %), 56 (63 %), 29 (28 %)

Das oben beschriebene Produkt 24 war in allen spektralen Daten mit den nach Lit⁴²⁾ und Lit⁴³⁾ synthetisierten Produkt bzw. nach Lit⁴¹⁾ erhaltenen identisch.

5,5-Dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbonsäure (25)

Nach Vorschrift I b: Dargestellt aus 5,01 g (0,05 mol) 12a und 7,2 g (0,05 mol) 13c. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in 100 ml H₂O gelöst und mit Ether extrahiert. Der Ether wird abgezogen und der Rückstand mit Pentan überschichtet. Nach 24 h bei 0°C kristallisierte 25 in farblosen Kristallen aus. Umkristallisiert wurde aus wenig Ether.

Ausb. 2,55 g (30 %)

Schmp. 84 - 85°C (Lit^{33,34}) 84 - 85°C)

IR(KBr): 3500 - 3200 (O-H), 2960 (C-H), 1750 (C=O Lacton),
1690 (C=O Carboxylat), 1620 cm⁻¹ (C=C)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,30 (s; 6H, CH₃-), 4,29 (s; 2H, 6-H),
6,00 (s; 1H, 4-H), 11,10 (s; 1H, COOH)

MS (70 eV): m/e = 170 (0,2 %, M⁺), 152 (4 %, M-H₂O⁺),
126 (100 %, M-CO₂⁺), 56 (97 %, C₄H₈⁺)

5,5-Dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-
3-carbonsäuremethylester (26)

Nach Vorschrift I d: Dargestellt aus 5,01 g (0,05 mol) 12a und 6,84 g (0,05 mol) 13h. Destillation im Vakuum lieferte 26 als hochviskoses Öl, das im Tiefkühlschrank (-30°C) auskristallisierte. Umkristallisiert wurde aus Pentan.

Ausb. 8,00 g (87 %)

Sdp. 110 - 115°C/0,5 Torr (Lit^{33,34}) 110 - 115°C/0,5 Torr)

Schmp. 36 - 36,5°C (Lit^{33,34}) 36 - 36,5°C)

IR(CCl₄): 2960 (C-H), 1740 (C=O), 1620 cm⁻¹ (C=C)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.21 (s; 6H, CH₃-), 3.84 (s; 3H, CH₃-O),
4.07 (s; 2H, 6-H), 7.44 (s; 1H, 4-H)

MS (70 eV): m/e = 184 (3 %, M⁺), 152 (23 %, O-CH₂OH⁺),

122 (100 %, M-CH₂CH-CH₂O⁺), 41 (66 %)

Nach Vorschrift I e: Dargestellt aus 6.00 g (0.05 mol) 12f
und 7.85 g (0.05 mol) 13l. Destillation im Vakuum lieferte
26 als hochviskoses Öl, das im Tiefkühlschrank auskristalli-
sierte. Das Produkt war identisch mit dem nach I d erhaltenen.
Ausb. 8.37 g (91 %)

5-Ethyl-5-methyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-
3-carbonsäuremethylester (27)

Nach Vorschrift I d: Dargestellt aus 5.80 g (0.05 mol) 12b
und 6.84 g (0.05 mol) 13h. Destillation i. Vak. lieferte 27
als hochviskoses Öl, das im Tiefkühlschrank (-30°C) auskristal-
lisierte. Umkristallisiert wurde aus Pentan.

Ausb. 8.41 g (85 %)

Sdp. 114 - 120°C/0.5 Torr (Lit^{33,34}) 114 - 120°C)

Schmp. 27°C (Lit^{33,34}) 27°C)

IR(CCl₄): 2960 (C-H), 1735 (C=O), 1620 cm⁻¹ (C=C)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.99 (t, J=7Hz; 3H, CH₃CH₂), 1.19 (s; 3H, CH₃),
1.55 (q, J=7Hz; 2H, CH₃CH₂), 3.84 (s; 3H, CH₃O)
4.09 (s; 2H, 6-H), 7.37 (s; 1H, 4-H)

MS (70 eV): m/e = 198 (3 %, M⁺), 136 (100 %), 41 (65 %)

5,5-Diethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-
3-carbonsäuremethylester (28)

Nach Vorschrift I d: Dargestellt aus 6,50 g (0,05 mol) 12c und 6,84 g (0,05 mol) 13h. Destillation i.Vak. lieferte 28 als hochviskoses Öl, das im Tiefkühlschrank (-30°C) auskristallisierte. Umkristallisiert wurde aus Pentan.

Ausb. 8,80 g (83 %)

Sdp. 105 - 108°C/0,3 Torr (Lit^{33,34}) 105 - 108°C/0,3 Torr)

Schmp. 37 - 37,5°C (Lit^{33,34}) 37 - 37,5°C)

IR(KBr): 2965 (C-H), 1750 (C=O), 1725 (C=O), 1620 cm⁻¹ (C=C)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,92 (t, I=7Hz; 6H, CH₃-CH₂), 1,60 (q, I=7Hz; 4H, CH₃-CH₂), 3,80 (s; 3H, CH₃-O), 4,12 (s; 2H, 6-H), 7,52 (s; 1H, 4-H)

MS (70 eV): m/e = 212 (1,5 %, M⁺), 183 (84 %, M-C₂H₅⁺), 180 (24 %, M-CH₃OH⁺), 150 (76 %, M-C₂H₆O₂⁺), 141 (98 %), 114 (100 %), 41 (80 %, C₃H₅⁺)

Pivaloin (29a) wurde dargestellt nach Lit¹⁴⁹).

Benzoin (29b) wurde dargestellt nach Lit⁵⁸).

4,5-Di-tert.-butyl-2-oxo-5H-furan (30)

Zu einer Suspension von 2,25 g (0,075 mol) 80 %iges Natriumhydrid in 100 ml absol. THF tropfe man 16,8 g (0,075 mol) 13d. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung füge man 8,60 g (0,05 mol) 29a hinzu und erhitzt 4 h unter Rückfluß. Man hydrolysiert mit 100 ml Wasser und extrahiert zweimal mit je 100 ml Ether. Die vereinigten Etherextrakte werden auf ein Volumen von 50 ml eingeengt. Man versetzt nun mit 100 ml Pentan und kühlt auf -80°C ab. Dabei kristallisiert 30 in Form farbloser Kristalle aus. Es wird abfiltriert und mit wenig Pentan (-80°C) nachgewaschen.

Ausb. 8,9 g (91 %)

Schmp. 51 - 52°C

IR(KBr): 2960 (C-H), 1750 (C=O Lacton), 1605 cm⁻¹ (C=C)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,10 (s; 9H, C(CH₃)₃), 1,35 (s; 9H, C(CH₃)₃),
4,90 (d, J=1Hz; 1H, 5-H), 6,09 (d, J=1Hz; 1H, 3-H)

MS (70 eV): m/e = 196 (0,1 %, M⁺), 181 (4 %, M-CH₃⁺),
140 (74 %, M-C₄H₈⁺), 57 (100 %, C₄H₉⁺)

C ₁₂ H ₂₀ O ₂ (196,3)	Ber. C 73,47	H 10,20
	Gef. C 72,79	H 10,16

4,5-Diphenyl-2-oxo-5H-furan (31)

Zu einer Suspension von 2,25 g (0,075 mol) 80 %iges Natriumhydrid in 100 ml absol. THF tropfe man 16,8 g (0,075 mol) 13d.

Nach beendeter Wasserstoffentwicklung fügt man 10,6 g (0,05 mol) 29b hinzu und erhitzt 5 h unter Rückfluß. Nach Abziehen des Lösungsmittels kristallisiert man den Rückstand aus Alkohol um. 31 fällt in farblosen Kristallen an.

Ausb. 7,67 g (65 %)

Schmp. 149 - 150°C (Lit¹⁵⁰) 149 - 151°C)

IR(KBr): 2960 (C-H), 1750 (C=O Lacton), 1605 cm⁻¹ (C=C)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,37 (s; 1H, 5-H), 6,60 (s; 1H, 3-H),
7,37 (s; 5H, C₆H₅), 7,40 (s; 5H, C₆H₅)

MS (70 eV) m/e = 236 (50 %, M⁺), 131 (33 %, M-C₆H₅CO⁺),
105 (45 %, C₆H₅C=O⁺), 102 (100 %, C₅H₅C=CH⁺)

5-Hydroxy-4,4-dimethyl-pent-2t-ensäuremethylester (32)

Zu einer Suspension von 2,25 g (0,075 mol) 80 %iges Natriumhydrid in 100 ml absol. THF tropfe man 13,9 g (0,075 mol) 13i. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung tropft man 5,01g (0,05 mol) 12a in 50 ml THF hinzu. Nach 4 h unter Rückfluß wird mit 100 ml Wasser und 100 ml Ether hydrolisiert, mit 50ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand i.Vak. destilliert. 32 fällt als farblose Flüssigkeit an.

Ausb. 7,27 g (92 %)

Sdp. 62 - 64°C/0,05 Torr (Lit⁶⁰)—)

n_D^{20} 1,4626 (Lit⁶⁰)—)

IR(Film): 3600 - 3300 (O-H), 2950 (C-H), 1715 (C=O),

1640 (C=C), 1300, 1050 cm^{-1} (C-O-C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.12 (s; 6H, CH_3 -), 3.50 (s; 2H, 5-H),

3.85 (s; 3H, CH_3 -O), 5.93 (d, $\underline{J}$ =16Hz; 1H, =C-H),

7.18 (d, $\underline{J}$ =16Hz; 1H, =C-H)

MS (70 eV): m/e = 158 (0.1 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 128 (100 %, $\text{M-CH}_2\text{O}^{+\bullet}$),

96 (53 %, m/e 128 - $\text{CH}_3\text{OH}^{+\bullet}$)

Isobutyraldehyd (33a) (Merck) wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

2-Methylpropanal (33b) (Merck) wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

2-Ethylbutanal (33c) (Merck) wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

2-Methylpentanal (33d) (Merck) wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Diphenylacetaldehyd (33e) (Aldrich) wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Allgemeine Vorschrift II:

Zu einer Lösung von 1 mol Aldehyd 33a - e und 114 g (1 mol) 13c in 400 ml Benzol fügt man 5 g Piperidinacetat, 0,5 g β -Alanin hinzu und erhitzt 3 h am Wasserabscheider unter Rückfluß. Das Lösungsmittel wird i.Vak. abgezogen (Rotationsverdampfer, Badtemperatur bis 80°C) und der Rückstand mit 600 ml konz. Salzsäure und 100 ml Ethanol 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird zweimal mit je 100 ml Ether extrahiert, der Ether abgezogen und der Rückstand über eine 15 cm Vigreux-Kolonne destilliert (38 wird abfiltriert und umkristallisiert).

5,5-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran (34)

Nach Vorschrift II: Dargestellt aus 72 g (1 mol) 33a und 114 g (1 mol) 13c. Destillation i.Vak. Lieferte 34 als farblose Flüssigkeit.

Ausb. 99 g (87 %)

Sdp. 68 - 69°C/3 Torr (Lit¹⁵¹ 68°C/3 Torr)

n_D^{20} 1,4337 (Lit¹⁵¹ 1,4337)

MS (70 eV): m/e = 114 (3 %, M⁺), 99 (82 %, M-CH₃⁺),
43 (100 %, CH₃C=O⁺)

5-Ethyl-5-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran (35)

Nach Vorschrift II: Dargestellt aus 86 g (1 mol) 33b und 114 g (1 mol) 13c. Destillation i.Vak. lieferte 35 als farblose Flüssigkeit.

Ausb. 107 g (84 %)

Sdp. 64 - 66°C/0,5 Torr (Lit¹⁵²) 65°C/0,5 Torr)

$\bar{n}_D^{20}$ 1,4420 (Lit¹⁵²) 1,4420)

MS (70 eV): m/e = 128 (0,4 %, M⁺), 99 (100 %, M-C₂H₅[•] +),
43 (72 %, CH₃C=O⁺)

5,5-Diethyl-2-oxo-tetrahydrofuran (36)

Nach Vorschrift II: Dargestellt aus 100 g (1 mol) 33c und 114 g (1 mol) 13c. Destillation i.Vak. lieferte 36 als farblose Flüssigkeit.

Ausb. 91 g (64 %)

Sdp. 102 - 103°C/9 Torr (Lit⁷²) 103°C/9 Torr)

$\bar{n}_D^{20}$ 1,4480 (Lit⁷²) $\bar{n}_D^{25}$ 1,4469)

MS (70 eV): m/e = 142 (0,1 %, M⁺), 113 (100 %, M-C₂H₅[•] +),
57 (46 %, C₂H₅C=O⁺)

5-Methyl-5-propyl-2-oxo-tetrahydrofuran (37)

Nach Vorschrift II: Dargestellt aus 100 g (1 mol) 33d und 114 g (1 mol) 13c. Destillation i.Vak. lieferte 37 als farblose Flüssigkeit.

Ausb. 104 g (73 %)

Sdp. 116 - 117°C/16 Torr (Lit¹⁵³) 103 - 105°C/8 Torr)

$\bar{n}_D^{23}$ 1,4443 (Lit¹⁵³) $\bar{n}_D^{23}$ 1,4441)

MS (70 eV): m/e = 142 (0,1 %, M⁺), 99 (100 %, M-C₃H₇[•] +),
43 (45 %, CH₃C=O⁺)

5,5-Diphenyl-2-oxo-tetrahydrofuran (38)

Nach Vorschrift II: Dargestellt aus 19,6 g (0,1 mol) 33e und 11,4 g (0,01 mol) 13c. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert und aus Methanol/Wasser (4:1) umkristallisiert. 38 resultierte als schwach gelblich gefärbte Kristalle.

Ausb. 18,8 g (79 %)

Schmp. 90 - 91°C (Lit¹⁵⁴) 91°C)

MS (70 eV): m/e = 238 (64 %, M⁺), 183 (100 %, (C₆H₅)₂C⁺-OH),

4,4-Dimethyl-tetrahydrofuran-2,3-dion (39a)

Modifizierte Vorschrift in Anlehnung nach Lit¹⁵⁵):

Zu einer gerührten Lösung von 250 g DL-3-Hydroxy-4,4-dimethyl- γ -butyrolacton (Fluka) in 1 l Benzol tropft man unter Eiskühlung (Innentemperatur zwischen 10 - 25°C) eine Lösung von 175 g Chromtrioxid in 650 ml 9N H₂SO₄. Die Mischung wird bei 20°C 10 h gerührt. Danach wird die Benzolphase abgetrennt und im Vakuum eingeeengt (Rotationsverdampfer, Badtemperatur bis 70°C). Das hochviskose Öl wird in 500 ml Ether in der Wärme gelöst. Nach 12 h bei -30°C (Tiefkühlschrank) kristallisierte 39a in farblosen Kristallen aus. Die überstehende Lösung wird abdekantiert und im Vakuum eingeeengt (sie enthält nicht oxidierte Ausgangssubstanz und kann erneut wieder eingesetzt werden). Die Kristalle werden mit wenig Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausb. 131 g (52 %)

Schmp. 66 - 68°C (Lit¹⁵⁵) 66 - 68°C)

4-Ethyl-4-methyl-tetrahydrofuran-2,3-dion (39b)

39b wurde dargestellt nach Lit¹⁵⁶). Destillation im Vakuum lieferte 39b als viskose Flüssigkeit.

Ausb. 80 %

Sdp. 74 - 75°C/0,1 Torr (Lit¹⁵⁶) 140°C/14 Torr)

n_D^{20} 1,4591 (Lit -)

IR(Film): 2960 (C-H), 1775 (C=O), 1760 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,92 (t, $J=7\text{Hz}$; 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1,30 (s; 3H, CH_3), 1,35 (q, $J=7\text{Hz}$; 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 4,57 (d, $J=9\text{Hz}$; 1H, 5-H), 4,71 (d, $J=9\text{Hz}$; 1H, 5-H)

Acetessigsäuremethylester (40a) (Merck) wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Benzoylessigsäureethylester (40b) (Aldrich) wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Malonsäuredimethylester (40c) (Merck) wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Malonsäuredibenzylester (40d) wurde dargestellt nach Lit¹⁵⁷).

Malonsäuredi-tertbutylester (40e) wurde dargestellt nach Lit¹⁵⁸).

Cyanessigsäuremethylester (40f) (Merck) wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Rhodanin (40g) (Aldrich) wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Thiazolidindion (4oh) (Aldrich) wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Malonsäuredinitril (4gi) (Merck) wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Darstellung von 3-methylen-disubstituierten-2-Oxo-tetrahydrofuranen

Allgemeine Vorschrift III a:

0.1 mol 4,4-disubst.-Tetrahydrofuran-2,3-dion 39a-b und 0.1 mol Knoevenagel-Komponente 4oa-e werden zu einer Lösung von 22 ml (0.2 mol) TiCl_4 in 400 ml THF bei 0°C hinzugefügt. Danach werden 16 ml (0.2 mol) Pyridin in 50 ml THF unter schnellem Rühren während 2 h hinzugegeben. Nach 36 h bei Raumtemperatur wird mit 100 ml Wasser und 100 ml Ether hydrolysiert, zweimal mit je 100 ml Ether extrahiert, die vereinigten Etherextrakte zweimal mit 50 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die entstandenen Produkte werden entweder destilliert, chromatographiert oder umkristallisiert (siehe einzelne Produkte).

Allgemeine Vorschrift III b:

Zu einer Lösung von 0.1 mol 4,4-disubst.-Tetrahydrofuran-2,3-dion 39a-b und 0.1 mol Knoevenagel-Komponente 4of-h in 200 ml Toluol gibt man 5g Piperidinacetat, 0.5g β -Alanin. Nach 24 h unter Rückfluß am Wasserabscheider wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen (Rotationsverdampfer, Badtemp. bis 80°C) und der Rückstand 2 h in 100 ml Wasser gerührt, abfiltriert und umkristallisiert.

Allgemeine Vorschrift III c:

Zu einer Lösung von 0.1 mol 4,4-disubst.-Tetrahydrofuran-2,3-dion 39a-b und 6.6 g (0.1 mol) 4oi in 30 ml Methanol gibt man 100 mg -Alanin in 5 ccm Wasser und läßt 1 h bei Raumtemperatur rühren. Die entstandenen Produkte werden abfiltriert und mit 50 ml Ether gewaschen. Umkristallisiert wird aus Ether.

4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylen-
acetylcarbonsäuremethylester (41)

Nach Vorschrift III a: Dargestellt aus 12.8 g (0.1 mol) 39a und 11.6 g (0.1 mol) 4oa. Der ölige Rückstand wird in 50 ml Ether gelöst und mit 200 ml Pentan überschichtet. Nach 12 h (-30°C) (Tiefkühlschrank) kristallisierte 41 in farblosen Kristallen aus. Umkristallisiert wurde aus wenig Ether.

Ausb. 19.2 g (85 %)

Schmp. $61 - 62^{\circ}\text{C}$

IR(KBr): 2960 (C-H), 1750 (C=O Lacton), 1725 (C=O Ester)

1695 (C=O Acetyl), 1645 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.40$ (s; 6H, CH_3 -), 2.43 (s; 3H, CO-CH_3),

3.83 (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 4.08 (s; 2H, 5-H)

MS (70 eV): $m/e = 226$ (9 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 211 (26 %, $\text{M-CH}_3^{\bullet+}$),

154 (19 %, $\text{M-C}_4\text{H}_8\text{O}^{+\bullet}$), 43 (100 %, $\text{CH}_3\text{C=O}^+$)

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (226.2) Ber. C 58.40 H 6.19

 Gef. C 58.57 H 6.32

4-Ethyl-4-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylen-
acetylcarbonsäuremethylester (42)

Nach Vorschrift III a: Dargestellt aus 7,1 g (0,05 mol) 39b und 5,8 g (0,05 mol) 40a. Der ölige Rückstand wird i.Vak. über eine 5 cm Vigreux-Kolonnen destilliert. 42 wird als viskoses Öl erhalten.

Ausb. 8,70 g (73 %)

Sdp. 110 - 115°C/0,1 Torr

IR(Film): 2960 (C-H), 1750 (C=O Lacton), 1725 (C=O Ester),
1695 (C=O Acetyl), 1640 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,92 (t, $J=7\text{Hz}$; 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$),
1,40 (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-}$), 1,95 (q, $J=7\text{Hz}$; 2H,
 $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), 2,43 (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 3,83
(s; 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 4,01 (d, $J=9\text{Hz}$; 1H, 5-H),
4,15 (d, $J=9\text{Hz}$; 1H, 5-H)

MS (70 eV): m/e = 240 (12 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 225 (30 %, $\text{M-CH}_3^{+\bullet}$),
170 (48 %, $\text{M-CH}_2\text{CO-C}_2\text{H}_4^{+\bullet}$)
43 (100 %, $\text{CH}_3\text{C=O}^+$)

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (240,2)

Ber. C 60,00 H 6,67

Gef. C 59,48 H 6,69

4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylen-
benzoylcarbonsäureethylester (43)

Nach Vorschrift III a: Dargestellt aus 12,8 g (0,1 mol) 39a und 19,2 g (0,1 mol) 40b. Der ölige Rückstand wird in 100 ml Ether gelöst und mit 100 ml Pentan überschichtet. Nach 12 h bei -30°C (Tiefkühlschrank) kristallisierte 43 in farblosen Kristallen aus. Umkristallisiert wurde aus Ether.

Ausb. 24,8 g (82 %)

Schmp. 77 - 77,5°C

IR(KBr): 2960 (C-H), 1770 (C=O Lacton), 1720 (C=O Ester),
1680 (C=O Acetyl), 1600 cm⁻¹ (C=C)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,18 (t, J=7Hz; 3H, CH₃-CH₂-O),
1,52 (s; 6H, CH₃), 4,32 (s; 2H, 5-H),
4,35 (q, J=7Hz; 2H, CH₃-CH₂-O), 7,9 (m; 5H, Ar.)

MS (70 eV): m/e = 302 (13 %, M⁺), 257 (3 %, M-C₂H₅O⁺)

105 (100 %, C₆H₅C=O⁺)

C₁₇H₁₈O₅ (302,3) Ber. C 67,55 H 5,96

Gef. C 66,23 H 6,04

4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylen-
dicarbonsäuredimethylester (44)

Nach Vorschrift III a: Dargestellt aus 12,8 g (0,1 mol) 39a und 13,2 g (0,1 mol) 40c. Der ölige Rückstand wird in 100 ml Ether gelöst Ether gelöst und mit 50 ml Pentan überschichtet. Nach 12 h bei -30°C (Tiefkühlschrank) kristallisierte 44 in farblosen Kristallen aus. Umkristallisiert wurde aus Ether.

Ausb. 21,5 g (89 %)

Schmp. 80 - 81°C (Lit¹¹²) 80 - 81°C)

IR (KBr): 2950 (C-H), 1755 (C=O Lacton), 1725 cm⁻¹ (C=O Ester)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,45 (s; 6H, CH₃-), 3,87 (s; 6H, CH₃-O)
4,05 (s; 2H, 5-H)

MS (70 eV): m/e = 242 (0,2 %, M⁺), 211 (42 %, M-CH₃O⁺),
198 (76 %, M-CO₂⁺), 72 (100 %, C₄H₈O⁺)

C₁₁H₁₄O₆ (242,2) Ber. C 54,54 H 5,82

Gef. C 55,00 H 6,04

4-Ethyl-4-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylen-
dicarbonsäuredimethylester (45)

Nach Vorschrift III a: Dargestellt aus 7,1 g (0,05 mol) 39b und 6,6 g (0,05 mol) 40c. Destillation i.Vak. lieferte 45 als viskoses Öl, das bei -30°C glasig erstarrte.

Ausb. 10,25 g (81 %)

Sdp. 118 - 120°C/0,1 Torr

IR(Film): 2960 (C-H), 1755 (C=O Lacton), 1730 cm⁻¹ (C=O Ester)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,92 (t, J=7Hz; 3H, CH₃-CH₂-), 1,40 (s; 3H, CH₃), 1,95 (q, J=7Hz; 2H, CH₃-CH₂), 3,87 (s; 6H, CH₃-O), 4,01 (d, J=9Hz; 1H, 5-H), 4,15 (d, J=9Hz; 1H, 5-H)

MS (70 eV): m/e = 256 (1,5 %, M⁺), 225 (36 %, M-CH₃O⁺),
212 (66 %, M-CD₂⁺), 164 (100 %)

C ₁₂ H ₁₆ O ₆ (256,2)	Ber.	C 56,25	H 6,25
	Gef.	C 56,85	H 6,54

4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylen-
dicarbonsäuredibenzylester (46)

Nach Vorschrift III a: dargestellt aus 12,8 g (0,1 mol) 39a und 28,4 g (0,1 mol) 40d. Der ölige Rückstand wurde über Kieselgel (Merck) (70 - 230 mesh ASTM), Säule (100 x 4 cm), Laufmittel (Petrolether/Chloroform/Essigester 7:3:1) chromatographiert. 46 wurde als hochviskoses Öl erhalten.

Ausb. 36,2 g (92 %)

IR(Film): 2960 (C-H), 1760 (C=O Lacton), 1720 cm^{-1} (C=O Ester)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,23 (s; 6H, CH_3 -), 3,84 (s; 2H, 5-H),
5,28 (s; 2H, CH_2 -O), 5,31 (s; 2H, CH_2 -O),
7,27 (s; 10H, C_6H_5)

MS (70 eV): m/e = 394 (0,1 %, M^{+}), 288 (16 %), 91 (100 %)

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (394,4)	Ber.	C 70,05	H 5,58
	Gef.	C 69,66	H 5,57

4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylen-
dicarbonsäuredi-tert.-butylester (47)

Nach Vorschrift III a: Dargestellt aus 12,8 g (0,1 mol) 39a und 21,6 g (0,1 mol) 40e. Der ölige Rückstand wird in 50 ml Ether aufgenommen und mit Pentan bis zur bleibenden Trübung versetzt. Nach 12 h bei -30°C (Tiefkühlschrank) kristallisierte 47 in Form von farblosen Kristallen. Umkristallisiert wurde aus Ether.

Ausb. 24,45 g (75 %)

Schmp. $107 - 108^\circ\text{C}$ (Lit¹¹²) $107 - 108^\circ\text{C}$)

IR(KBr): 1750 (C=O Lacton), 1730 (C=O Ester), 1300, 1050 cm^{-1}
(C-O-C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,46 (s; 6H, CH_3 -), 1,61 (s; 18H, $\text{C}-(\text{CH}_3)_3$),
4,08 (s; 2H, 5-H)

MS (70 eV): m/e = 326 (0,01 %, M^{+}), 271 (0,3 %, $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9^+$),
253 (2 %, $\text{M}-\text{C}-(\text{CH}_3)_3^+$), 57 (100 %, C_4H_9^+)

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_6$ (326,4)	Ber.	C 62,58	H 7,98
	Gef.	C 62,54	H 8,02

4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylen-
cyanocarbonsäuremethylester (48)

Nach Vorschrift III b: Dargestellt aus 12,8 g (0,1 mol) 39a und 9,9 g (0,1 mol) 40f. Das Kondensationsprodukt wird mit 100 ml Wasser 2 h gerührt und abfiltriert. Der wird aus Ether/Methanol umkristallisiert; farblose Kristalle.

Ausb. 15,8 g (76 %)

Schmp. 97 - 98°C

IR(KBr): 2960 (C-H), 2220 (C=N), 1740 (C=O), 1630 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,43 (s; 6H, CH_3 -), 3,92 (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$),
4,08 (s; 2H, 5-H)

MS (70 eV): m/e = 209 (0,3 %, M^+), 178 (11 %, $\text{M-CH}_3\text{O}^+$),
165 (100 %, M-CO_2^+), 150 (84 %)

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (209,2)	Ber.	C 57,42	H 5,26	N 6,70
	Gef.	C 57,39	H 5,30	N 6,70

4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylenrhodanin (49)

Nach Vorschrift III b: Dargestellt aus 6,4 g (0,05 mol) 39a und 6,65 g (0,05 mol) 40g. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt mit 50 ml Wasser 2 h gerührt und filtriert. Der Rückstand wird aus Methanol/Wasser (2:1) umkristallisiert.

Ausb. 11 g (91 %)

Schmp. 203 - 204°C

IR(KBr): 3100 (N-H), 1730 (C=O), 1715 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (D_7 DMF): δ = 1,50 (s; 6H, CH_3 -), 4,15 (s; 2H, 5-H)

MS (70 eV): m/e = 243 (100 %, M^+), 228 (25 %, M-CH_3^+)
141 (100 %, m/e 228-HNCO-CS $^+$)

$C_9H_9NO_3S_2$ (243,3)	Ber.	C 44,44	H 3,70	N 5,76	S 26,33
	Gef.	C 44,45	H 3,70	N 5,81	S 26,47

4-Ethyl-4-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylenrhodanin (50)

Nach Vorschrift III b: Dargestellt aus 7,1 g (0,05 mol) 39b und 6,65 g (0,05 mol) 40g. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt 50 aus Chloroform/Ether (3:2) umkristallisiert. Orange Kristalle.

Ausb. 9,64 g (75 %)

Schmp. 147 - 148°C

IR(KBr): 3170 (N-H), 2960 (C-H), 1740 (C=O), 1300, 1060 cm^{-1}
(C-O-C)

1H -NMR (D_7 DMF): δ = 0,88 (t, $J=7Hz$; 3H, CH_3-CH_2-), 1,60 (s; 3H, CH_3-), 2,15 (q, $J=7Hz$; 2H, CH_3-CH_2-), 4,28 (d, $J=9Hz$; 1H, 5-H), 4,55 (d, $J=9Hz$; 1H, 5-H)

MS (70 eV): m/e = 257 (54 %, M^{+}), 228 (39 %, $M-C_2H_5^{+}$), 141 (100 %, m/e 228-HCNO-CS $^{+}$)

$C_{10}H_{11}NO_3S_2$ (257,3)	Ber.	C 46,69	H 4,28	N 5,45
	Gef.	C 46,36	H 4,32	N 5,38

4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylen-thiazolidindion (51)

Nach Vorschrift III b: Dargestellt aus 6,4 g (0,05 mol) 39a und 5,85 g (0,05 mol) 40h. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand 3 h mit 50 ml Wasser gerührt und filtriert. Das Filtrat wird aus Methanol/Wasser (3:2) umkristallisiert.

Ausb. 9,1 g (80 %)

Schmp. 208 - 209°C

IR(KBr): 3100 (N-H), 1730 (C=O), 1715 (C=O), 1300, 1050 cm^{-1}
(C-O-C)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O DMF): δ = 1,50 (s; 6H, CH_3), 4,25 (s; 2H, 5-H)

MS (70 eV): m/e = 227 (48 %, M^+), 212 (36 %, M-CH_3^+),

141 (100 %, m/e 212-HNCO- CO^+)

$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4\text{S}$ (227,2) Ber. C 47,57 H 3,96 N 6,16 S 14,09

Gef. C 47,61 H 3,94 N 6,24 S 14,08

4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methyldinitril (52)

Nach Vorschrift III c: Dargestellt aus 12,8 g (0,1 mol) 39a
und 6,6 g (0,1 mol) 40i. Das ausgefallene Produkt 52 wird
abfiltriert und mit Ether farblos gewaschen; farblose Kristalle.

Ausb. 17,8 g (97 %)

Schmp. 107 - 108°C

IR(KBr): 2970 (C-H), 2240 (C=N), 1750 (C=O), 1630 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,41 (s; 6H, CH_3 -), 4,15 (s; 2H, 5-H)

MS (70 eV): m/e = 176 (3 %, M^+), 146 (24 %, $\text{M-CH}_2\text{-O}^+$),

120 (100 %), 118 (28 %, m/e 146- CO^+),

91 (61 %, m/e 118-HCN $^+$)

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ (176,2) Ber. C 61,36 H 4,55 N 15,91

Gef. C 61,42 H 4,62 N 16,01

4-Ethyl-4-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methyldinitril (53)

Nach Vorschrift III c: Dargestellt aus 7,1 g (0,05 mol) 39b und 3,3 g (0,05 mol) 40i. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert und mit wenig Ether/Pentan farblos gewaschen.

Ausb. 9,03 g (95 %)

Schmp. 58 - 59°C

IR(KBr): 2970 (C-H), 2230 (C=N), 1750 (C=O), 1620 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,98 (t, $\underline{J}$ =7Hz; 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1,60 (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-}$), 1,95 (q, $\underline{J}$ =7Hz; 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), 4,12 (d, $\underline{J}$ =9Hz; 1H, 5-H), 4,35 (d, $\underline{J}$ =9Hz; 1H, 5-H)

MS (70 eV): m/e = 190 (5 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 162 (37 %, $\text{M-C}_2\text{H}_4^{+\bullet}$), 134 (53 %), 29 (100 %, C_2H_5^+)

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (190,2)	Ber.	C 63,15	H 5,26	N 14,73
	Gef.	C 62,96	H 5,31	N 14,61

Cyanmethanphosphonsäurediethylester (54a) wurde dargestellt nach Lit¹⁵⁹).

Methylenldiphosphonsäuretetraethylester (54b)

Verbesserte Vorschrift: In einem 1 l 2-Halskolben mit Innenthermometer und Rückflußkühler, (Magnetrührer) wird 500 g (3 mol) Phosphorigsäuretriethylester (Aldrich) und 172 g (1mol) Methylenbromid unter Rühren langsam erwärmt. Der Rückflußkühler wird durch ein Thermostat auf 50°C gehalten, damit entstehendes Ethylbromid abdestillieren kann. Anfangstemp. 120°C, dann steigt sie langsam während 15 h auf 180°C. Anschließend wird die Temperatur 5 h auf 185 - 190°C gehalten. Nach dem Abkühlen wird die Lösung bei 40°C (Innentemp.) bei 0,05 Torr

destilliert (Überschuß Phosphorigsäuretriethylester).

Fraktionierte Destillation über eine 5 cm Vigreux-Kolonne liefert 54b als farblose Flüssigkeit.

Ausb. 164 g (61 %) (Lit^{16d}) 26 %)

Sdp. 123 - 123,5°C/o,5 Torr (Lit^{16o}) 127°C/o,5 Torr)

n_D^{20} 1,4416

2-Oxopropylphosphonsäuredimethylester (54c) wurde dargestellt nach Lit¹⁶¹).

Chlormethyl-trimethylsilan (55a) wurde dargestellt nach Lit¹⁶²).

Chlormethyl-ethyl-dimethylsilan (55b) wurde dargestellt nach Lit¹⁶³).

Chlormethyl-dimethyl-n-propylsilan (55c) wurde dargestellt nach Lit¹⁶⁴).

5,5-Dimethyl-2-oxo-5-sila-hexylphosphonsäuredimethylester (56a)

Darstellung: Zu einer Suspension von 1,5 g (0,05 mol) 80 %iges Natriumhydrid in 150 ml absol. THF tropft man unter Argon 8,8g (0,05 mol) 54c. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemp. 3 h gerührt. Nach dem Abkühlen auf 0°C tropft man 33 ml (0,05 mol) 15 % n-Butyllithium hinzu. Die Lösung wird 1 h gerührt, anschließend tropft man (0°C) 6,1 g 55a hinzu und läßt 2 h bei Raumtemp. rühren. Man hydrolysiert mit 100 ml 5 % Salzsäure und extrahiert dreimal mit je 100 ml Ether. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird i.Vak. destilliert. 56a resultierte als farblose Flüssigkeit.

Ausb. 9,83 g (78 %)

Sdp. 86°C/0,05 Torr

n_D^{20} 1,4490

IR(Film): 2950 (C-H), 1705 (C=O), 1025 cm^{-1} (P-O-C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,08 (s; 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 0,90 (t, $\underline{J}$ =7Hz; 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$), 2,75 (t, $\underline{J}$ =7Hz; 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$), 3,30 (d, $\underline{J}$ =23Hz; 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$), 3,95 (d, $\underline{J}$ =11Hz; 6H, P-O- CH_3)

MS (70 eV): m/e = 252 (4 %, M^+), 237 (61 %, M-CH_3^+), 151 (75 %, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P(O)CH}_2\text{C=O}^+$), 73 (100 %, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}^+$)

$\text{C}_9\text{H}_{21}\text{O}_4\text{PSi}$ (252,3) Ber. C 42,85 H 8,33 P 12,30 Si 11,41
Gef. C 42,92 H 8,33 P 12,22 Si 11,31

5,5-Dimethyl-2-oxo-5-sila-heptylphosphonsäuredimethylester (56b)

Darstellung analog 56a aus 8,8 g (0,05 mol) 54c und 6,9 g (0,05 mol) 55b. Destillation i.Vak. lieferte 56b als farblose Flüssigkeit.

Ausb. 9,9 g (75 %)

Sdp. 99°C/0,06 Torr

n_D^{20} 1,4537

IR(Film): 2945 (C-H), 1705 (C=O), 1020 cm^{-1} (P-O-C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,08 (s; 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0,5-1,4 (m; 7H) 2,76 (t, $\underline{J}$ =7Hz; 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 3,30 (d, $\underline{J}$ =23Hz; 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$), 3,95 (d, $\underline{J}$ =11Hz; 6H, P-O- CH_3)

MS (70 eV): m/e = 266 (1 %, M^+), 237 (100 %, $\text{M-C}_2\text{H}_5^+$), 151 (9 %, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P(O)CH}_2\text{C=O}$) 59 (42 %, $(\text{CH}_3)_2\text{SiH}^+$)

$\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{PSi}$ (266,3) Ber. C 45,11 H 8,64 P 11,65 Si 10,52
Gef. C 45,97 H 8,71 P 11,53 Si 10,45

5,5-Dimethyl-2-oxo-5-sila-octylphosphonsäuredimethylester(56c)

Darstellung analog 56a aus 8,8 g (0,05 mol) 54c und 7,5 g (0,05 mol) 55c. Destillation i.Vak. lieferte 56c als farblose Flüssigkeit.

Ausb. 11,2 g (80 %)

Sdp. 110°C/0,05 Torr

n_D^{20} 1,4529

IR(Film): 2945 (C-H), 1705 (C=O), 1030 cm^{-1} (P-O-C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,08 (s; 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0,4-1,5 (m; 9H),
2,76 (t, $\underline{J}$ =7Hz; $\text{CH}_2\text{-CO}$), 3,30 (d, $\underline{J}$ =23Hz; 2H,
 $\text{CH}_2\text{-P}$), 3,95 (d, $\underline{J}$ =11Hz; 6H, P-O- CH_3)

MS (70 eV): m/e = 280 (0,7 %, M^{+}), 237 (100 %, $\text{M-C}_3\text{H}_7^{+}$),
151 (12 %, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P(O)CH}_2\text{C=O}$), 59 (53 %)

$\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{PSi}$ (280,3)	Ber.	C 47,14	H 8,92	P 11,07	Si 10,00
	Gef.	C 47,31	H 8,92	P 11,06	Si 10,14

Darstellung von 3-methylensubstituierten-2-Oxo-tetrahydrofuranen

Allgemeine Vorschrift IV:

1,5 g (0,05 mol) Natriumhydrid (80 %) wird in 100 ml absol. THF suspendiert. Dazu wird 0,05 mol Emmons-Horner-Komponente 13i,54a-c 56c hinzugegeben. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung tropft man 0,05 mol 4,4-disubst.-Tetrahydrofuran-2,3-dion 39a-b in 50 ml THF hinzu. Nach 5 h bei Raumtemp. wird mit 100 ml Wasser hydrolysiert und zweimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit je 50 ml NaCl- und NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Abziehen des Lösungsmittels wird umkristallisiert oder destilliert (siehe einzelne Produkte).

(Z)-4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-
3-methylen-monocarbonitril (57a)

Nach Vorschrift IV: Dargestellt aus 6,4 g (0,05 mol) 39a und 8,85 g (0,05 mol) 54a. Der ölige Rückstand wird in 50 ml Ether gelöst und mit 50 ml Pentan überschichtet. Nach 12 h bei -30°C kristallisierte 57a in farblosen Kristallen aus. Umkristallisiert wurde aus Ether.

Ausb. 4,83 g (63 %)

Schmp. 146 - 147°C

IR(Film): 3040 (C-H), 2970 (C-H), 2215 (C≡N), 1760 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,37 (s; 6H, CH₃), 4,12 (s; 2H, 5-H),
5,73 (s; 1H, =C-H)

MS (70 eV): m/e = 151 (0,4 %, M⁺), 121 (13 %, M-CH₂-O⁺),
95 (54 %), 93 (55 %, (CH₃)₂C=C=CH-CN⁺),
66 (95 %, C₅H₆⁺), 39 (100 %, C₃H₃⁺)

C ₈ H ₉ NO ₂ (151,2)	Ber.	C 63,57	H 5,96	N 9,27
	Gef.	C 63,39	H 6,01	N 9,14

(E)-4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-
3-methylen-monocarbonitril (57b)

Nach dem Auskristallisieren von 57a wird die Etherphase eingengt und der ölige Rückstand mit 100 ml Pentan versetzt und 10 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdekantieren des Pentan wird mit 40 ml Ether/Pentan (1:1) versetzt. Nach 4 h bei -30°C kristallisierte 57b in farblosen Kristallen aus.

Ausb. 2,63 g (33 %)

Schmp. 147 - 148°C

IR(KBr): 3030 (=C-H), 2960 (C-H), 2220 (C=N), 1760 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 Aceton): δ = 1,39 (s; 6H, CH_3), 4,35 (s; 2H, 5-H),
6,62 (s; 1H, =C-H)

MS (70 eV): m/e = 151 (0,4 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 121 (13 %, $\text{M}-\text{CH}_2-\text{O}^{+\bullet}$),
95 (54 %), 93 (55 %, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}=\text{CH}-\text{CN}^{+\bullet}$), 39 (100%)

$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$ (151,2)	Ber.	C 63,57	H 5,96	N 9,27
	Gef.	C 63,33	H 5,98	N 9,10

(Z)-4-Ethyl-4-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran-
3-methylenmonocarbonitril (58)

Nach Vorschrift IV: Dargestellt aus 7,1 g (0,05 mol) 39b und 8,85 g (0,05 mol) 54a. Der ölige Rückstand wird mit 50 ml Ether versetzt und auf -30°C abgekühlt, dann mit 150 ml Pentan überschichtet und bei -30°C 24 h aufbewahrt. 58 wird in farblosen Kristallen erhalten.

Ausb. 6,2 g (75 %)

Schmp. 93 - 94°C

IR(KBr): 3030 (=C-H), 2970 (C-H), 2215 (C=N), 1760 (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,92 (t, $\underline{J}=7\text{Hz}$; 3H, CH_3CH_2), 1,37 (s; 3H, CH_3), 1,73 (q, $\underline{J}=7\text{Hz}$; 2H, CH_3CH_2), 4,14 (d, $\underline{J}=9\text{Hz}$; 1H, 5-H), 4,38 (d, $\underline{J}=9\text{Hz}$; 1H, 5-H), 5,88 (s; 1H, =C-H)

MS (70 eV): m/e = 165 (4 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 137 (61 %, $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4^{+\bullet}$),
135 (10 %, $\text{M}-\text{CH}_2\text{O}^{+\bullet}$), 80 (100 %, $\text{C}_6\text{H}_8^{+\bullet}$)

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (165,2)	Ber.	C 65,45	H 6,67	N 8,48
	Gef.	C 65,28	H 6,71	N 8,35

(Z)-4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-
3-methylenmonocarbonsäuremethylester (59)

Nach Vorschrift IV: Dargestellt aus 6,4 g (0,05 mol) 39a und 9,1 g (0,05 mol) 13i. Der ölige Rückstand wird in 50 ml Ether gelöst und mit 100 ml Pentan versetzt. Nach 12 h bei -30°C kristallisierte 59 in farblosen Kristallen aus.

Ausb. 8,2 g (89 %)

Schmp. 32 - 33°C

IR(KBr): 2960 (C-H), 1760 (C=O Lacton), 1720 (C=O Ester)

1620 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,30 (s; 6H, CH_3), 3,80 (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$),
4,08 (s; 2H, 5-H), 6,17 (s; 1H, =C-H)

MS (70 eV): m/e = 184 (0,6 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 154 (5 %, $\text{M-CH}_2\text{-O}^{+\bullet}$),
140 (10 %, $\text{M-CO}_2^{+\bullet}$), 126 (19 %, $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2^{+\bullet}$),
41 (100 %, C_3H_5^+), 39 (100 %, C_3H_3^+)

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4$ (184,2)

Ber. C 58,63 H 6,52

Gef. C 58,61 H 6,53

(Z)-4-Ethyl-4-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran-
3-methylen-mono-carbonsäuremethylester (60)

Nach Vorschrift IV: Dargestellt aus 7,1 g (0,05 mol) 39b und 9,1 g (0,05 mol) 13i. Der ölige rückstand wird i.Vak. destilliert. 60 kristallisierte im Tiefkühlschrank (-30°C) aus und wurde aus Ether umkristallisiert. Farblose Kristalle.

Ausb. 8,71 g (88 %)

Sdp. 110 - 120°C/0,5 Torr

Schmp. 44 - 45°C

IR(KBr): 2960 (C-H), 1760 (C=O Lacton), 1720 (C=O Ester),
1660 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.91 (t, $\underline{J}$ =7Hz; 3H, CH_3CH_2), 1.28 (s; 3H, CH_3), 1.68 (q, $\underline{J}$ =7Hz; 2H, CH_3CH_2), 3.90 (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 4.10 (d, $\underline{J}$ =9Hz; 1H, 5-H), 4.20 (d, $\underline{J}$ =9Hz; 1H, 5-H), 6.32 (s; 1H, =C-H)

MS (70 eV): m/e = 198 (7 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 167 (49 %, $\text{M-CH}_2\text{-O}^{+\bullet}$),
154 (51 %, $\text{M-CO}_2^{+\bullet}$), 140 (50 %, $\text{M-CH}_2\text{O-CO}^{+\bullet}$),
81 (100 %, m/e 140- $\text{CO}_2\text{CH}_3^{+}$), 41 (83 %)

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (198.2)	Ber.	C 60.60	H 7.07
	Gef.	C 60.50	H 7.13

(Z)-4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-
3-methylen-mono-phosphonsäurediethylester (61)

Nach Vorschrift IV: Dargestellt aus 6.4 g (0.05 mol) 39a und 14.4 g (0.05 mol) 54b. Destillation i.Vak. ergab 61 als hochviskoses Öl, das im Kühlschrank kristallisierte. Umkristallisiert wurde aus Ether; farblose Kristalle.

Ausb. 11.4 g (87 %)

Sdp. 145 - 150°C/0.02 Torr

Schmp. 43 - 44°C

IR(CCl_4): 3010 (=C-H), 1770 (C=O), 1640 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.28 (s; 6H, CH_3), 1.35 (t, $\underline{J}$ =7Hz; 6H, CH_3CH),
4.08 (s; 2H, 5-H), 4.20 (m; 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-P}$),
6.10 (d, $\underline{J}$ =12Hz; 1H, =C-H)

MS (70 eV): m/e = 262 (0.5 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 247 (100 %, $\text{M-CH}_3^{+\bullet}$),
219 (57 %, m/e 247- C_2H_4^{+})

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{P}$ (262.2)	Ber.	C 50.38	H 7.25	P 11.83
	Gef.	C 50.25	H 7.36	P 11.79

(Z)-4-Ethyl-4-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran-
3-methylen-mono-phosphonsäurediethylester (62)

Nach Vorschrift IV: Dargestellt aus 7,1 g (0,05 mol) 39b und 14,4 g (0,05 mol) 54b. Destillation i.Vak. lieferte 62 als viskose Flüssigkeit.

Ausb. 11,7 g (85 %)

Sdp. 144 - 151°C/0,02 Torr

n_D^{20} 1,4795

IR(Film): 2960 (C-H), 1755 (C=O), 1640 (C=C), 1050 cm^{-1} (P=O-C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,91 (t, $\underline{J}$ =7Hz; 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1,28 (s; 3H, CH_3),
1,35 (t, $\underline{J}$ =7Hz; 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O}$), 1,68 (q, $\underline{J}$ =7Hz; 2H,
 CH_3CH_2), 4,0-4,6 (m; 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O}$, 5-H),
6,20 (d, $\underline{J}$ =12Hz; 1H, =C-H)

MS (70 eV): m/e = 276 (0,01 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 247 (100 %, $\text{M-C}_2\text{H}_5^{\bullet+}$),
219 (65 %, m/e 247- C_2H_4^+)

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{P}$ (276,2)	Ber. C 52,17	H 7,60
	Gef. C 51,24	H 7,73

(Z)-4,4-Dimethyl-2-oxo-3(2-oxopropyliden)-tetrahydrofuran (63)

Nach Vorschrift IV: Dargestellt aus 6,4 g (0,05 mol) 39a und 8,4 g (0,05 mol) 54c. Destillation i.Vak. lieferte 63 als viskose Flüssigkeit.

Ausb. 7,31 g (87 %)

Sdp. 77 -80°C/0,05 Torr

n_D^{20} 1,4758

IR (Film): 2960 (C-H), 1755 (C=O Lacton), 1700 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,15 (s; 6H, CH_3), 2,29 (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$),
3,97 (s; 2H, 5-H), 6,17 (s; 1H, =C-H)

MS (70 eV): m/e = 168 (23 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 153 (46 %, $\text{M-CH}_3^{+\bullet}$),
125 (26 %, m/e 153-CO $^{+}$), 43 (100 %)

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$ (168,2)	Ber.	C 64,28	H 7,14
	Gef.	C 63,33	H 7,43

(Z)-4-Ethyl-4-methyl-2-oxo-3(2-oxopropyliden)-tetrahydrofuran(64)

Nach Vorschrift IV: Dargestellt aus 7,1 g (0,05 mol) 39b und
8,4 g (0,05 mol) 54c. Destillation i.Vak. lieferte 64 als
viskose Flüssigkeit.

Ausb. 7,20 g (79 %)

Sdp. 85 - 90°C/0,05 Torr

n_{D}^{20} 1,4788

IR(Film): 2960 (C-H), 1755 (C=O Lacton), 1700 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,93 (t, $\underline{J}$ =7Hz; 3H, CH_3CH_2), 1,28 (s; 3H, CH_3),
1,68 (q, $\underline{J}$ =7Hz; 2H, CH_3CH_2), 2,47 (s; 3H, CH_3CO)
4,12 (d, $\underline{J}$ =9Hz; 1H, 5-H), 4,35 (d, $\underline{J}$ =9Hz;
1H, 5-H), 6,20 (s; 1H, =C-H)

MS (70 eV): m/e = 182 (22 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 167 (42 %, $\text{M-CH}_3^{+\bullet}$),
153 (19 %, $\text{M-C}_2\text{H}_5^{+}$), 139 (22 %, m/e 167-CO $^{+}$),
43 (100 %, $\text{CH}_3\text{C=O}^{+}$)

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (182,2)	Ber.	C 65,93	H 7,69
	Gef.	C 65,79	H 7,87

(Z)-4,4-Dimethyl-2-oxo-3(2-oxo-5,5-dimethylsilaocetyliden)-
tetrahydrofuran (65)

Nach Vorschrift IV: Dargestellt aus 1,28 g (10 mmol) 39a und 2,80 g (10 mmol) 56c. Der ölige Rückstand wird in 25 ml Pentan aufgenommen, filtriert und bei -30°C 12 h belassen. 65 kristallisierte in glänzenden Kristallen aus.

Ausb. 2,45 g (87 %)

Schmp. 38 - 38,5°C

IR(KBr): 2960 (C-H), 1760 (C=O Lacton), 1700 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (s; 6H, (CH₃)₂Si), 0,37-1,10 (m; 9H),
1,30 (s; 6H, CH₃), 2,72 (m; 2H, CO-CH₂-),
4,12 (s; 2H, 5-H), 6,38 (s; 1H, =C-H)

MS (70 eV): m/e = 282 (4 %, M⁺), 239 (86 %, M-C₃H₇⁺),

101 (30 %, C₃H₇-Si-(CH₃)₂⁺),

75 (68 %, (CH₃)₂SiOH⁺), 59 (100 %, C₂H₇Si⁺)

C ₁₅ H ₂₆ O ₃ Si (282,4)	Ber. C 63,82	H 9,22	Si 9,92
	Gef. C 63,72	H 9,16	Si 9,83

α-Brom-γ-butyrolacton (66a) wurde dargestellt nach Lit¹⁶⁵).

α-Brom-γ-valerolacton (66b) wurde dargestellt nach Lit¹⁶⁶).

3-Diethylphosphono-2-oxo-tetrahydrofuran (67a)

80 g (0,5 mol) 66a und 100 g (0,6 mol) Triethylphosphit (Aldrich) werden 7 h bei 150°C unter Rückfluß gerührt. Die Temperatur des Rückflußkühler wird auf 50°C gehalten, damit das ent-

stehende Ethylbromid abdestilliert. Nach dem Erkalten wird der Rückstand i.Vak. über eine 5 cm Vigreux-Kolonne destilliert. 67a geht als farblose Flüssigkeit über.

Ausb. 100 g (89 %)

Sdp. 115 - 120°C/0,05 Torr (Lit¹⁰¹ 115°C/0,05 Torr)

n_D^{20} 1,4562 (Lit --)

3-Diethylphosphono-5-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran (67b)

87 g (0,5 mol) 66b und 100 g (0,6 mol) Triethylphosphit(Aldrich) werden 7 h unter Rückfluß gerührt. (Analog 67a). Destillation i.Vak. lieferte 67b als farblose Flüssigkeit.

Ausb. 94,4 g (80 %)

Sdp. 121 - 123°C/0,05 Torr

n_D^{20} 1,4530

IR(Film): 2975 (C-H), 1760 (C=O Lacton), 1020 cm⁻¹ (P-O-C)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,8-1,3 (m; 9H), 1,5-3,3 (m; 3H, 4-H, 5-H),
3,7-4,2 (m; 4H), 4,2-4,8 (m; 1H, 3-H)

MS (70 eV): m/e = 236 (11 %, M⁺), 209 (22 %, M-C₂H₃⁺),
165 (100 %)

C ₉ H ₁₇ O ₅ P (236,2)	Ber.	C 45,76	H 7,20	P 13,12
	Gef.	C 45,63	H 7,25	P 13,09

Paraformaldehyd (68a) (Aldrich) wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Ferrocenaldehyd (68b) wurde dargestellt nach Lit¹⁰³).

Vitamin-A-aldehyd (68c) (Fluka) wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Indol-3-aldehyd (68d) wurde dargestellt nach Lit¹⁶⁷).

Darstellung von 3-Methylensubst.-2-oxo-Tetrahydrofuranen

Allgemeine Vorschrift V:

Zu einer Suspension von 0,3 g (10 mmol) Natriumhydrid in 50 ml Benzol tropft man unter Argon 10 mmol 67a-b in 10 ml Benzol. Die gelborange Lösung wird bei 50 - 60°C 1 h gerührt (Wasserstoffentwicklung beendet). Zu dieser Lösung gibt man bei Raumtemp. 10 mmol Aldehyd 68a-d und erhitzt 5 h unter Rückfluß. Die Lösung wird heiß filtriert und nach Abziehen des Lösungsmittels entweder destilliert, umkristallisiert oder chromatographiert (siehe einzelne Produkte).

3-Methylen-5-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran (69)

Nach Vorschrift V: Dargestellt aus 0,3 g (10 mmol) 68a und 2,36 g (10 mmol) 67b. Nach Abziehen des Benzol wird 69 im Vakuum destilliert. Farblose Flüssigkeit, polymerisiert schnell bei Raumtemp.

Ausb. 0,95 g (85 %)

Sdp. 33 - 36°C/0,05 Torr (Lit¹⁶⁸) 33°C/0,02 Torr)

MS (70 eV): m/e = 112 (27 %, M⁺), 97 (22 %, M-CH₃⁺),

68 (82 %), 40 (100 %)

(E)-3-Ferrocenyliden-2-oxo-tetrahydrofuran (70)

Nach Vorschrift V: Dargestellt aus 2,22 g (10 mmol) 67a und 2,13 g (10 mmol) 68b. Die filtrierte Lösung wird i.Vak. auf 30 ml eingengt und mit 200 ml Pentan überschichtet. Nach 12 h bei 5°C kristallisierte 70 in metallisch glänzenden Nadeln.

Ausb. 2,65 g (94 %)

Schmp. 138 - 139°C

IR(KBr): 1720 (C=O), 1640 (C=C), 1310, 1050 cm⁻¹ (C-O-C)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,95 (d auf t, J=7Hz, J=3Hz; 2H, 4-H)
4,18 (s; 5H, C₅H₅), 4,41 (t, J=7Hz; 2H, 5-H),
4,55 (s; 4H, C₅H₄), 7,45 (t, J=3Hz; 1H, =C-H)

MS (70 eV): m/e = 282 (68 %, M⁺), 217 (100 %, M-C₅H₅^{•+})

C ₁₅ H ₁₄ FeO ₂ (282,8)	Ber.	C 63,83	H 4,96	Fe 19,80
	Gef.	C 63,90	H 5,04	Fe 19,81

(Z)-3-Ferrocenyliden-5-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran (71a)

(E)-3-Ferrocenyliden-5-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran (71b)

Nach Vorschrift V: Dargestellt aus 2,36 g (10 mmol) 67b und 2,13 g (10 mmol) 68b. Die Lösung wird auf 10 ml eingengt und über eine Säule (50x2,5 cm) Kieselgel (Merck) 70 - 230 mesh ASTM chromatographiert; Laufmittel Benzol. Als 1. Fraktion wird 71a eluiert. Es wird aus Benzol/Pentan (1:4) umkristallisiert. 71a kristallisierte in metallisch glänzenden Nadeln.

Ausb. 148 mg

Schmp. 89 - 90°C

IR(KBr): 1720 (C=O), 1630 (C=C), 1305, 1050 cm^{-1} (C-O-C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,40 (d, $\underline{J}$ =7Hz; 3H, CH_3), 1,68 (d auf d, $\underline{J}$ =7Hz, $\underline{J}$ =2Hz; 1H, 4-H), 2,98 (d auf d, $\underline{J}$ =7Hz, $\underline{J}$ =2Hz; 1H, 4-H), 4,25 (s; 5H, C_5H_5), 4,48 (t, $\underline{J}$ =1,5Hz; 2H, C_5H_4 3-H, 4-H), 4,73 (q, $\underline{J}$ =7Hz; 1H, 5-H), 5,13 (t, $\underline{J}$ =1,5Hz; 2H, C_5H_4 2-H, 5-H), 6,82 (t, $\underline{J}$ =2Hz; 1H, =C-H)

MS (70 eV): m/e = 296 (89 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 231 (100 %, $\text{M}-\text{C}_5\text{H}_5^{+\bullet}$)

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FeO}_2$ (296,8)	Ber.	C 64,69	H 5,39
	Gef.	C 65,08	H 5,41

Als zweite Fraktion wird 71b eluiert. Nach dem Einengen des Lösungsmittels wird aus Benzol/Pentan (1:4) umkristallisiert. 71b wurde in metallisch glänzenden Kristallen erhalten.

Ausb. 2,73 g (92 %)

Schmp. 88 - 89°C

IR(KBr): 2960 (C-H), 1725 (C=O), 1635 (C=C), 1050 cm^{-1} (C-O-C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,45 (d, $\underline{J}$ =7Hz; 3H, CH_3), 2,3-3,3 (m; 2H), 4,18 (s; 5H, C_5H_5), 4,48 (s; 4H, C_5H_4), 4,70 (d auf q, $\underline{J}$ =7Hz, $\underline{J}$ =2Hz; 1H, 5-H), 7,40 (t, $\underline{J}$ =2Hz; 1H, =C-H)

MS (70 eV): m/e = 296 (88 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 231 (100 %, $\text{M}-\text{C}_5\text{H}_5^{+\bullet}$)

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FeO}_2$ (296,8)	Ber.	C 64,69	H 5,39
	Gef.	C 65,06	H 5,44

(all-E)-3- 3,7-Dimethyl-9-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-2,4,6,8-nonatetraenyliden -2-oxo-tetrahydrofuran (72)

Nach Vorschrift V: Dargestellt aus 2,22 g (10 mmol) 67a und 2,84 g (10 mmol) 68c. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand in 10 ml Chloroform gelöst und mit 100 ml Ether/Pentan (1:1) überschichtet. Nach 12 h bei -30°C wird 72 in roten Kristallen erhalten.

Ausb. 3,34 g (95 %)

Schmp. 148 - 149°C

IR(KBr): 1720 (C=O Lacton), 1620 (C=C), 1050 cm^{-1} (C-O-C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,0-2,2 (15H, CH_3), 3,0 (t, $\underline{J}$ =7Hz; 2H, 4-H),
4,4 (t, $\underline{J}$ =7Hz; 2H, 5-H), 6,0-7,8 (7H, C=C-H)

MS (70 eV): m/e = 352 (100 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 337 (10 %, $\text{M-CH}_3^{+\bullet}$)

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_2$ (352,5)

Ber. C 81,81

H 9,09

Gef. C 81,48

H 8,88

(E)-3-Indolylyliden-2-oxo-tetrahydrofuran (73)

Nach Vorschrift V: Dargestellt aus 2,22 g (10 mmol) 67a und 1,45 g (10 mmol) 68d. Der Rückstand wird aus viel Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle.

Ausb. 1,83 g (86 %)

Schmp. 211 - 212°C

IR(KBr): 3240 (N-H), 1708 (C=O Lacton), 1640 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 DMSO): δ = 3,20 (d auf t, $\underline{J}$ =7Hz, $\underline{J}$ =2Hz; 2H, 4-H),
4,60 (t, $\underline{J}$ =7Hz; 2H, 5-H), 7,2-8,2(m; 6H)

MS (70 eV): m/e = 213 (100 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 155 (46 %, $\text{M-CH}_2\text{O-CO}^{+\bullet}$)

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (213,2)

Ber. C 73,24

H 5,16

N 6,57

Gef. C 73,40

H 5,40

N 6,52

3-Dicyanomethylen-2,3-dihydro-2-indolon (75)

14,7 g (0,1 mol) Isatin (74) und 6,6 g (0,1 mol) 4oi werden analog Vorschrift IIc in 50 ml Ethanol mit 50 mg β -Alanin in 2 ml Wasser versetzt. Nach 15 min wird das ausgefallene Produkt abfiltriert und mit wenig Ethanol nachgewaschen.

Ausb. 19,11 g (98 %)

Schmp. 235°C (Lit¹¹¹) 235°C

IR(KBr): 3260 (N-H), 2215 (C=N), 1730 (C=O), 1620 cm^{-1} (C=C)

¹H-NMR (D₇ DMF): δ = 7,0-8,3 (m; 4H), 10,85 (s; 1H, N-H)

MS (70 eV): m/e = 195 (100 %, M⁺), 168 (41 %, M-HCN⁺)

(E)-3-Diethylphosphonomethylen-2,3-dihydro-2-indolon (76)

7,35 g (0,05 mol) 74 und 14,4 g (0,05 mol) 54b werden nach Vorschrift IV umgesetzt. Das Lösungsmittel wird i.Vak. entfernt, der Rückstand in 300 ml Wasser suspendiert, mit Natriumchlorid gesättigt und mit Ether 3 h perforiert. Nach Einengen auf 50 ml kristallisierte 76 in orangen Kristallen aus.

Ausb. 13,63 g (97 %)

Schmp. 65 - 66°C

IR(KBr): 3180 (N-H), 1730 (C=O), 1620 (C=C), 1050 cm^{-1} (P-O-C)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,35 (t, J=7Hz; 6H, CH₃CH₂O), 4,3 (m; 4H), 6,9-7,9 (m; 5H), 10,9 (s; 1H, N-H)

MS (70 eV): m/e = 281 (35 %, M⁺), 208 (38 %, M-C₂H₄-C₂H₅O⁺), 145 (100 %, M-CH₃CHO-O=P-OC₂H₅⁺)

C₁₃H₁₆NO₄P (281,2) Ber. C 55,52 H 5,69 N 4,98

Gef. C 55,71 H 5,67 N 5,08

5,5-Dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-4-carbonsäure (77)

Zu einer Lösung von 1,84 g (10 mmol) 59 in 10 ml Methanol tropft man bei 0°C 30 ml 1N NaOH hinzu. Nach 4 h bei Raumtemp. tropft man 35 ml 1N HCl hinzu und läßt 12 h weiter-rühren, wobei sich 77 allmählich in farblosen Kristallen abscheidet. Umkristallisiert wird aus Ether.

Ausb. 1,65 g (96 %)

Schmp. 98 -99°C

IR(KBr): 2960 (C-H), 1720 (C=O), 1635 (C=C), 1295,1050cm⁻¹(C-O)

¹H-NMR (D₇ DMF): δ = 1,30 (s; 6H, CH₃-), 4,25 (s; 2H, 6-H),
6,75 (s; 1H, 3-H), 6,5-6,9 (1H, COOH)

MS (70 eV): m/e = 170 (0,01 %, M⁺), 152 (0,3 %, M-H₂O⁺),
126 (40 %, M-CO₂⁺), 56 (100 %, C₄H₈⁺)

C ₈ H ₁₀ O ₄ (170,1)	Ber.	C 56,47	H 5,92
	Gef.	C 56,62	H 6,15

3-Acetyl-5,5-dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-
pyran-4-carbonsäure (78)

Zu einer Lösung von 2,26 g (10 mmol) 41 in 20 ml Methanol tropft man bei 0°C 30 ml 1N NaOH hinzu. Nach 4 h bei Raumtemp. tropft man 35 ml 1N HCl hinzu. Nach 1 h ist 78 in farblosen Kristallen ausgefallen. Umkristallisiert wird aus Ether.

Ausb. 2,08 g (98 %)

Schmp. 196 - 197°C

IR(KBr): 3500-3200 (O-H), 2960 (C-H), 1760 (C=O Carboxylat),
1730 (C=O Lacton), 1700 (CO-CH₃), 1650 cm⁻¹(C=C)

¹H-NMR (D₇ DMF): δ = 1,33 (s; 6H, CH₃), 1,85 (s; 3H, CH₃CO),
4,41 (s; 2H, 6-H)

MS (70 eV): m/e = 212 (1 %, M^{+}), 197 (14 %, $M-CH_3^{+}$),
 194 (11 %, $M-H_2O^{+}$), 153 (28 %, $M-CH_3-CO_2^{+}$),
 94 (42 %), 43 (100 %, $CH_3C=O^{+}$)

$C_{10}H_{12}O_5$ (212,2) Ber. C 56,60 H 5,66
 Gef. C 56,09 H 5,61

3-Acetyl-5-ethyl-5-methyl-2-oxo-5,6-dihydro-
2H-pyran-4-carbonsäure (79)

Zu einer Lösung von 2,40 g (10 mmol) 42 in 20 ml Methanol tropft man bei 0°C 30 ml 1N NaOH hinzu und läßt 4 h bei Raumtemp. rühren. Dann tropft man 35 ml 1N HCl hinzu. Nach 12 h ist 79 in farblosen Kristallen ausgefallen. Umkristallisiert wird aus Ether.

Ausb. 2,20 g (97 %)

Schmp. 148 -149°C

IR (KBr): 3300 (O-H), 2960 (C-H), 1770 (C=O Carboxylat),
 1740 (C=O Lacton), 1700 (C=O-CH₃), 1660 cm⁻¹ (C=C)

¹H-NMR (D₇ DMF): δ = 0,93 (t, $\underline{J}$ =7Hz; 3H, CH₃CH₂), 1,33 (s; 3H, CH₃), 1,80 (q, $\underline{J}$ =7Hz; 2H, CH₃CH₂), 1,88 (s; 3H, CH₃CO), 4,32 (d, $\underline{J}$ =9Hz; 1H, 6-H), 4,55 (d, $\underline{J}$ =9Hz; 1H, 6-H)

MS (70 eV): m/e = 226 (5 %, M^{+}), 211 (11 %, $M-CH_3^{+}$),
 165 (42 %, $M-H_2O-CH_3-CO^{+}$), 43 (100 %)

$C_{11}H_{14}O_5$ (226,2) Ber. C 58,40 H 6,19
 Gef. C 58,25 H 6,23

3-Benzoyl-5,5-dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-
2H-pyran-4-carbonsäure (80)

Zu einer 3,02 g (10 mmol) 43 in 20 ml Methanol tropft man bei 0°C 30 ml 1N NaOH hinzu und läßt 6 h bei Raumtemp. rühren. Dann tropft man 35 ml 1N HCl hinzu, nach 12 h ist 80 in farblosen Kristallen ausgefallen.

Ausb. 2,66 g (97 %)

Schmp. 161 - 162°C

IR(KBr): 3500-3200 (O-H), 2960 (C-H), 1725 (C=O Lacton),
1690 (C=O), 1600 (C=C), 1300, 1050 cm⁻¹ (C-O-C)

¹H-NMR (D₇ DMF): δ = 1,44 (s; 6H, CH₃), 4,57 (s; 2H, 6-H),
7,60-8,20 (m; 5H, C₆H₅-)

MS (70 eV): m/e = 274 (41 %, M⁺), 230 (6 %, M-CO₂⁺), 105(100%)

C ₁₅ H ₁₄ O ₅ (274,3)	Ber.	C 65,69	H 5,11
	Gef.	C 64,70	H 5,12

5,5-Dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-
3,4-dicarbonsäureanhydrid (81)

5,2 g (21,5 mmol) von 44 in 50 ml Methanol bei 0°C werden mit 70 ml 1N NaOH versetzt und 10 h gerührt. Dann werden 70 ml 1N HCl hinzugefügt und 2 h gerührt, extrahiert im Perforator (24 h, Ether), liefert 81 in farblosen Kristallen. (Lit¹¹²)

Ausb. 4,22 g (99 %)

Schmp. 211 - 212°C (Lit¹¹⁵) 210 - 212°C)

IR(KBr): 1850 (C=O Anhydrid), 1780 (C=O Anhydrid) 1730cm⁻¹(C=O)

¹H-NMR (D₇ DMF): δ = 1,41 (s; 6H, CH₃), 4,40 (s; 2H, 6-H)

MS (70 eV): m/e = 196 (1,7 %, M⁺), 166 (100 %, M-CH₂O⁺)

C ₉ H ₈ O ₅ (196,2)	Ber.	C 55,10	H 4,08	Gef.	55,10	H 4,03
--	------	---------	--------	------	-------	--------

Calcium-5,5-dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-
2H-pyran-3,4-dicarboxylat (82)

Zu 4,20 g (21,5 mmol) 81 in 50 ml Wasser werden 3,92 g (21,4 mmol) CaCl_2 in 10 ml Wasser hinzugefügt und mit 100 ml Methanol 24 h gerührt, wobei 82 in farblosen Flocken ausfällt. (Lit¹¹²)

Ausb. 5,20 g (89 %)

IR(KBr): 3600-3200 (O-H), 1700 (C=O Lacton), 1590 cm^{-1} (C=O)

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_7\text{Ca}$ (270,3) Ber. C 40,00 H 3,70 Ca 14,81

Gef. C 39,87 H 3,77 Ca 14,73

5,5-Dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3,4-dicarbonsäure (7)

3,00 g (11 mmol) 82 wird in 150 ml Wasser über eine Säule (100x4 cm) mit 500 ml Ionenaustauscher Amberlite IR-120 (H^+) gegeben und solange mit Wasser gewaschen, bis das Eluat mit FeCl_3 keine rotbraune Färbung mehr gibt. Nach Abziehen des Wassers bei 30 - 40°C (Rotationsverdampfer) kristallisierte 7 in farblosen Kristallen aus. Umkristallisiert wurde aus wenig Methanol. (Lit¹¹²)

Ausb. 2,00 g (95 %)

Schmp. 168 - 170°C (Lit¹⁴) 161 - 163°C (Lit¹¹⁵) 168 - 170°C

IR(KBr): 3200-2600 (O-H), 1735-1650 (C=O), 1290, 1050 cm^{-1} (C-O-C)

$^1\text{H-NMR}$ (D_7 DMF): δ = 1,23 (s; 6H, CH_3), 4,15 (s; 2H, 6-H)

11,65 (s; 2H, COOH)

MS (70 eV): m/e = 214 (0,01 %, M^+), 196 (1 %, $\text{M}-\text{H}_2\text{O}^+$),

170 (100 %, $\text{M}-\text{CO}_2^+$), 56 (61 %, C_4H_8^+)

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_6$ (214,2) Ber. C 50,47 H 4,67

Gef. C 50,64 H 4,65

5,5-Dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3,4-dicarbonsäure (7)

3,26 g (10 mmol) 47 wird mit 50 ml 48 %iger Bromwasserstoffsäure versetzt und 10 h gerührt. Das Lösungsmittel wird bei 40 - 50°C i.Vak. abgezogen (Rotationsverdampfer) und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. (Lit¹¹²)

Ausb. 2,13 g (99 %)

5,5-Dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-

3,4-dicarbonsäuredimethylester (83)

1,00 g (4,7 mmol) von 82 wird in 10 ml Methanol gelöst. Zu dieser Lösung wird bei -10°C etherische Diazomethan-Lösung hinzugegeben bis eine schwache Gelbfärbung bestehen bleibt. Das Reaktionsgemisch wird nun sofort i.Vak. eingeeengt. Umkristallisation aus Ether liefert 83 in farblosen Kristallen.

Ausb. 1,00 g (90 %) (Lit¹¹²)

Schmp. 52 - 53°C (Lit¹⁴ 51 - 52°C)

IR(KBr): 1750 (C=O Ester), 1730 (C=O), 1300, 1050 cm⁻¹ (C-O-C)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,50 (s; 6H, CH₃), 3,77 (s; 6H, CH₃-O),
4,08 (s; 2H, 6-H)

MS (70 eV): m/e = 242 (5 %, M⁺), 211 (25 %, M-CH₃O⁺),

39 (100 %, C₂H₃⁺)

C₁₁H₁₄O₆ (242,2)

Ber. C 54,54 H 5,82

Gef. C 54,24 H 5,79

3-Mercapto-5,5-dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-
2H-pyran-4-carbonsäure . (84)

1,22 g (5 mmol) 49 wird mit 20 ml 10 %iger Natronlauge 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 1N HCl angesäuert, (ph 2). Nach 12 h scheidet sich 84 langsam in farblosen Kristallen ab. Nach dem Abfiltrieren wird aus Ether umkristallisiert.

Ausb, 410 mg (42 %)

Schmp. 148 - 149°C

IR(KBr): 3300-2800 (O-H), 2560 (S-H), 1715 (C=O Lacton),

1670 (C=O), 1590 (C=C), 1300, 1050 cm^{-1} (C-O-C)

$^1\text{H-NMR}$ (D_7 DMF): δ = 1,21 (s; 6H, CH_3), 4,33 (s; 2H, 6-H)

MS (70 eV): m/e = 202 (100 %, M^+), 187 (13 %, M-CH_3^+),

184 (22 %, $\text{M-H}_2\text{O}^+$), 169 (76 %, $\text{M-CH}_3\text{-H}_2\text{O}^+$),

141 (49 %), 113 (59 %)

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}$ (202,1) Ber. C 47,50 H 4,95

Gef. C 47,19 H 4,94

5,5-Dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (85)

76 g (0,5 mol) 20 wird mit 500 ml 15 %iger Salzsäure 24 h unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird 12 h im Perforator mit Ether extrahiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. wird der Rückstand über eine 5 cm Vigreux-Kolonne destilliert. 85 resultierte als farblose Flüssigkeit.

Ausb. 54,2 g (86 %)

Sdp. 47 - 48°C/0,05 Torr (Lit⁴¹) 52°C/0,4 Torr)

n_{D}^{20} 1,4661 (Lit⁴¹) 1,4662)

IR(Film) 2960 (C-H), 1715 (C=O), 1620 (C=C), 1275, 1050 cm^{-1} (C-O-C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,25 (s; 6H, CH_3), 4,08 (s; 2H, 6-H),
5,80 (d, $\underline{J}$ =10Hz; 1H, 3-H), 6,70 (d, $\underline{J}$ =10Hz;
4-H)

MS (70 eV): m/e = 126 (14 %, M^+), 111 (16 %, $\text{M}-\text{CH}_3^+$),
96 (100 %, $\text{M}-\text{CH}_2\text{O}^+$)

5,5-Dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (85)

9,2 g (0,05 mol) 26 wird mit 100 ml 10 %iger Salzsäure 24 h unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird zweimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Nach Abziehen des Ethers wird i.Vak. destilliert. Das Produkt ist identisch mit dem oben beschriebenen.

Ausb. 5,3 g (84 %)

5,5-Dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (85)

7,9 g (0,05 mol) 32 in 100 ml iso-Propanol wird mit 15 %iger Salzsäure 36 h unter Rückfluß erhitzt. Die Abgekühlte Lösung wird zweimal mit je 100 ml Ether extrahiert und nach dem Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. destilliert. Das Produkt ist identisch mit dem oben beschriebenen.

Ausb. 5,1 g (81 %)

5-Ethyl-5-methyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (86)

82,6 g (0,5 mol) 21 wird mit 500 ml 15 %iger Salzsäure 24 h unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird 6 h im Perforator mit Ether extrahiert. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand i.Vak. destilliert. 86 resultiert als farblose Flüssigkeit.

Ausb. 53,2 g (76 %)

Sdp. 56 - 57°C/0,05 Torr

n_D^{20} 1,4754

IR(Film): 2960 (C-H), 1715 (C=O), 1620 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,90 (t, $J=7\text{Hz}$; 3H, CH_3CH_2), 1,18 (s; 3H, CH_3), 1,60 (q, $J=7\text{Hz}$; 2H, CH_3CH_2), 4,15 (s; 2H, 6-H), 5,88 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H, 3-H), 6,84 (d, $J=10\text{Hz}$; 1H, 4-H)

MS (70 eV): m/e = 140 (8 %, M^+), 110 (37 %, $\text{M}-\text{CH}_2\text{O}^+$),
-95 (100 %, $\text{M}-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_3^+$)

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$ (140,2)	Ber. C 68,54	H 8,62
	Gef. C 68,60	H 8,60

5-Ethyl-5-methyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (86)

9,9 g (0,05 mol) 27 wird mit 100 ml 10 %iger Salzsäure 24 h unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird zweimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Nach Abziehen des Ethers wird i.Vak. destilliert. Das Produkt ist identisch mit dem oben beschriebenen.

Ausb. 5,67 g (81 %)

5,5-Diethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (87)

65 g (0,5 mol) 12c und 56,5 g (0,5 mol) 13c werden nach Vorschrift Ib umgesetzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit 500 ml 15 %iger Salzsäure und 100 ml Ethanol 36 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird zweimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand i.Vak. über eine 5 cm Vigreux-Kolonnen destilliert. 87 geht als farblose Flüssigkeit über.

Ausb. 46 g (60 %)

Sdp. 60 - 62°C/0,05 Torr

n_D^{20} 1,4780

IR(Film): 2960 (C-H), 1720 (C=O), 1620 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,93 (t, $J=7\text{Hz}$; 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$)

1,60 (q, $J=7\text{Hz}$; 4H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$)

4,28 (s; 2H, 6-H), 6,10 (d, $J=10\text{Hz}$; 1H, 3-H),

6,91 (d, $J=10\text{Hz}$; 1H, 4-H)

MS (70 eV): m/e = 154 (13 %, M^+), 124 (27 %, $\text{M-CH}_2\text{O}^+$),

109 (65 %, $\text{M-CH}_2\text{O-CH}_3^+$), 41 (100 %, C_3H_5^+)

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$ (154,2)

Ber. C 70,13 H 9,09

Gef. C 69,57 H 9,09

5,5-Diethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (87)

10,6 g (0,05 mol) 28 wird mit 100 ml 10 %iger Salzsäure und 50 ml Ethanol 24 h unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird zweimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Nach Abziehen des Ethers wird i.Vak. destilliert. Das Produkt ist identisch mit dem oben erhaltenen.

Ausb. 6,4 g (83 %)

5-Methyl-5-propyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (88)

65 g (0,5 mol) 12d und 56,5 g (0,5 mol) 13c werden nach Vorschrift Ib: umgesetzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit 500 ml 15 %iger Salzsäure und 100 ml Ethanol 36 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird zweimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand i.Vak. über eine 5cm Vigreux-Kolonne destilliert. 88 geht als farblose Flüssigkeit über.

Ausb. 48 g (63 %)

Sdp. 58 - 60°C/0,03 Torr

n_D^{20} 1,4675

IR(Film): 2950 (C-H), 1715 (C=O), 1620 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,8-1,75 (10H, C_3H_7 , CH_3), 4,21 (t, $\underline{J}$ =0,7Hz; 2H, 6-H), 5,93 (d, $\underline{J}$ =10Hz; 1H, 3-H), 6,91 (d, $\underline{J}$ =10Hz; 1H, 4-H)

MS (70 eV): m/e = 154 (3 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 124 (31 %, $\text{M}-\text{CH}_2\text{O}^+$), 75 (100 %, $m/e 124-\text{C}_2\text{H}_5^{\bullet+}$), 41 (63 %)

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$ (154,2)	Ber.	C 70,13	H 9,09
	Gef.	C 69,55	H 9,10

Diazomethan (89a) wurde dargestellt nach Lit¹⁶⁹).

Diazoethan (89b) wurde dargestellt nach Lit¹⁷⁰).

2-Diazopropan (89c) wurde dargestellt nach Lit¹⁷¹).

Trimethylsilyldiazomethan (89d) wurde dargestellt nach Lit¹⁷²).

Diazoessigsäureethylester (89e) wurde dargestellt nach Lit¹⁷³).

3-Cyano-4,5,5-trimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (90)

Zu einer Lösung von 75 g (0,5 mol) 20 in 100 ml Methanol gibt man eine etherische Lösung von 89a bis eine schwache Gelbfärbung bestehen bleibt. Das Reaktionsgemisch wird nun sofort i.Vak. eingeengt. Es wird aus Ether umkristallisiert. 90 resultiert in farblosen Kristallen.

Ausb. 81,7 g (99 %)

Schmp. 93 - 94°C (Lit³³) 93 - 94°C)

IR(KBr): 2975 (C-H), 2220 (C=N), 1725 (C=O), 1615 cm⁻¹ (C=C)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,20 (s; 6H, CH₃), 2,27 (s; 3H, 4-CH₃),
4,08 (s; 2H, 6-H)

MS (70 eV): m/e = 165 (6 %, M⁺), 135 (24 %, M-CH₂O⁺),
108 (100 %, m/e 135-HCN⁺), 39 (87 %)

3-Cyano-5-ethyl-4,5-dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (91)

Zu einer Lösung von 82,5 g (0,5 mol) 21 in 100 ml Methanol gibt man eine etherische Lösung von 89a bis eine schwache Gelbfärbung bestehen bleibt. Das Reaktionsgemisch wird nun sofort i.Vak. eingeengt. Umkristallisation aus Ether liefert 91 in farblosen Kristallen.

Ausb. 88,6 g (99 %)

Schmp. 68 - 69°C

IR(KBr): 2965 (C-H), 2220 (C=N), 1710 (C=O), 1595 cm⁻¹ (C=C)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,91 (t, J=7Hz; 3H, CH₃CH₂), 1,12 (s; 3H, CH₃), 1,62 (q, J=7Hz; 2H, CH₃CH₂), 2,25 (s; 3H, CH₃), 4,10 (d, J=9Hz; 1H, 6-H), 4,22 (d, J=9Hz; 1H, 6-H)

MS (70 eV): m/e = 179 (8 %, M^{+}), 150 (30 %, $M-C_2H_5^{+}$),
 134 (100 %, $M-CH_2O-CH_3^{+}$), 122 (55 %, $M-CH_2O-HCN^{+}$), 39 (56 %, $C_3H_3^{+}$)

$C_{10}H_{13}NO_2$ (179,2)	Ber.	C 67,04	H 7,26	N 7,82
	Gef.	C 67,06	H 7,29	N 7,86

3-Acetyl-4,5,5-trimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (92)

Zu einer Lösung von 8,4 g (0,05 mol) 14 in 30 ml Methanol gibt man eine etherische Lösung von 89a bis eine schwache Gelbfärbung bestehen bleibt. Nach 12 h wird vom ausgefallenen Produkt abfiltriert und der Rückstand i.Vak eingeeengt. Destillation i.Vak lieferte 92 als farblose Flüssigkeit.

Ausb. 4,1 g (45 %)

Sdp. 100 - 102°C/0,2 Torr

n_D^{20} 1,4905

IR(Film): 2960 (C-H), 1725 (C=O Lacton), 1700 (C=O Acetyl),
 1630 (C=C), 1300, 1050 cm^{-1} (C-O-C)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1,20 (s; 6H, 5- CH_3), 1,97 (s; 3H, 4- CH_3),
 2,40 (s; 3H, CO- CH_3), 4,17 (s; 2H, 6-H)

MS (70 eV): m/e = 182 (9 %, M^{+}), 167 (34 %, $M-CH_3^{+}$),
 43 (100 %, $CH_3C=O^{+}$)

$C_{10}H_{14}O_3$ (182,2)	Ber.	C 65,93	H 7,69
	Gef.	C 64,65	H 7,81

7a-Acetyl-4,4-dimethyl-4,5-dihydro-pyrano 3,4-c pyrazol-7-on(93)

Zu einer Lösung von 8,4 g (0,05 mol) 14 in 30 ml Methanol gibt man eine etherische Lösung von 89a bis eine schwache Gelbfärbung

bestehen bleibt. Nach 12 h wird das ausgefallene Produkt 93 abfiltriert. Umkristallisiert wird aus Ether, glänzende Kristalle
Ausb. 5,24 g (49 %)

Schmp. 141 -142°C

IR(KBr): 1720 (C=O), 1680 (C=O Acetyl), 1565 cm^{-1} (N=N)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,06 (s; 3H, CH_3), 1,11 (s; 3H, CH_3),
2,50 (s; 3H, CH_3CO), 3,75 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{-N=N}$),
4,10-4,36 (m; 3H, 4-H, 6-H)

MS (70 eV): m/e = 210 (27 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 168 (83 %, $\text{M-CH}_2\text{CO}^{+\bullet}$),
95 (62 %), 43 (100 %, $\text{CH}_3\text{C=O}^+$)

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (210,2)	Ber.	C 57,14	H 6,67	N 13,33
	Gef.	C 56,76	H 6,81	N 14,00

3-Cyano-5,5-dimethyl-4-ethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (94)

Zu einer Lösung von 1,50 g (10 mmol) 20 in 10 ml Ethanol fügt man eine etherische Lösung von 89b hinzu bis eine Rotfärbung bestehen bleibt. Das Reaktionsgemisch wird nun sofort i.Vak. eingeeengt. 94 wird in farblosen Kristallen (aus Ether) erhalten.

Ausb. 1,77 g (99 %)

Schmp. 61 - 62°C

IR(KBr): 2200 (C=N), 1715 (C=O), 1590 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,05 (t, $\text{J}=7\text{Hz}$; 3H, CH_3CH_2), 1,28 (s; 6H, CH_3),
2,68 (q, $\text{J}=7\text{Hz}$; 2H, CH_3CH_2), 4,20 (s; 2H, 6-H)

MS (70 eV): m/e = 179 (12 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 149 (21 %),
120 (100 %, m/e $149\text{-C}_2\text{H}_5^{+\bullet}$)

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (179,2)	Ber.	C 67,04	H 7,26	N 7,82
	Gef.	C 66,42	H 7,20	N 7,74

7a-Cyano-3,3,4,4-tetramethyl-4,5-dihydro-
pyrano 3,4-c pyrazol-7-on (95)

Zu einer Lösung von 1,50 g (10 mmol) 20 in 10 ml Methanol gibt man eine etherische Lösung von 89c hinzu bis eine Rotfärbung 1h bestehen bleibt. Das Reaktionsgemisch wird nun sofort i.Vak. eingeeengt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. 95 wird in farblosen Kristallen erhalten.

Ausb. 2,20 g (99 %)

Schmp. 126 - 127°C

IR(KBr): 2240 (C=N), 1730 (C=O), 1570 cm^{-1} (N=N)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,41 (s; 3H, CH_3), 1,57 (s; 3H, CH_3),
1,63 (s; 6H, CH_3), 3,5-4,0 (2H, 6-H),
5,01 (d, J = Hz; 1H, 4-H)

MS (70 eV): m/e = 221 (0,1 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 193 (1 %, $\text{M-N}_2^{+\bullet}$)
151 (15 %, $m/e 193 - \text{C}_3\text{H}_6^{+\bullet}$), 121 (100 %)

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ (221,2)	Ber.	C 59,72	H 6,78	N 19,00
	Gef.	C 59,71	H 6,69	N 18,97

7a-Cyano-4-ethyl-3,3,4-trimethyl-4,5-dihydro-
pyrano 3,4-c pyrazol-7-on (96)

Zu einer Lösung von 1,65 g (10 mmol) 21 in 10 ml Methanol gibt man eine etherische Lösung von 89c hinzu bis eine Rotfärbung bestehen bleibt. Das Reaktionsgemisch wird nach 1 h i.Vak. eingeeengt und der Rückstand aus Ether umkristallisiert. 96 wird in farblosen Kristallen erhalten.

Ausb. 2,33 g (98 %)

Schmp. 114 - 115°C

IR(KBr): 2240 (C=N), 1720 (C=O), 1565 cm^{-1} (N=N)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.20 (t, $\underline{J}$ =7Hz; 3H, CH_3CH_2), 1.31 (s; 3H, CH_3), 1.61 (s; 6H, CH_3), 1.7-2.3 (2H, CH_3CH_2), 3.5-4.0 (2H, 6-H), 5.04 (d, $\underline{J}$ = Hz; 1H, 4-H)

MS (70 eV): m/e = 235 (0.05 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 207 (1 %, $\text{M}-\text{N}_2^{+\bullet}$), 165 (7 %, m/e 207- $\text{C}_3\text{H}_6^{+\bullet}$), 121 (100 %)

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (235.3)	Ber.	C 61.27	H 7.23	N 17.87
	Gef.	C 61.29	H 7.21	N 18.03

3-Cyano-5,5-dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-4-essigsäureethylester (97)

Zu einer Lösung von 7.5 g (0.05 mol) 20 in 100 ml Dioxan gibt man 6.84 g (0.06 mol) 80e und erhitzt 14 d unter Rückfluß. Das Lösungsmittel wird i.Vak.entfernt und das dunkelbraune viskose Öl über Kieselgel (70 - 230 mesh ASTM) (Merck), Säule (150x5 cm) chromatographiert. Laufmittel: Petrolether, Chloroform, Essigester (7:3:1). Nach dem Einengen resultierte 97 als farbloses hochviskoses Öl.

Ausb. 9.9 g

IR(Film): 2960 (C-H), 2230 (C=N), 1720 (C=O), 1600 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.18 (s; 6H, CH_3) 1.25 (t, $\underline{J}$ =7Hz; 3H, OCH_2CH_3), 3.57 (s; 2H, CH_2), 4.10 (s; 2H, 6-H), 4.22 (q, $\underline{J}$ =7Hz; 2H, OCH_2CH_3)

MS (70 eV): m/e = 237 (2 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 192 (10 %, $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^{+\bullet}$), 151 (27 %), 120 (22 %), 29 (100 %, $\text{C}_2\text{H}_5^{+\bullet}$)

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (237.1)	Ber.	C 60.75	H 6.32	N 5.90
	Gef.	C 60.56	H 6.35	N 5.81

3-Cyano-5-ethyl-5-methyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-4-essigsäureethylester (98)

Zu einer Lösung von 8,25 g (0,05 mol) 21 in 100 ml Dioxan gibt man 6,84 g (0,06 mol) 80e und erhitzt 14 d unter Rückfluß. Das Lösungsmittel wird i.Vak. entfernt und das dunkelbraune viskose Öl über Kieselgel (70 -230 mesh ASTM) (Merck), Säule (150x5 cm) chromatographiert. Laufmittel: Petrolether, Chloroform, Essigester (7:3:1). Nach dem Einengen resultierte 98 als farbloses hochviskoses Öl.

Ausb. 10,04 g (80 %)

IR (Film): 2960 (L-H), 2230 (C=N), 1730 (C=O), 1600 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,87 (t, $\underline{J}$ =7Hz; 3H, CH_3CH_2), 1,00 (s; 3H, CH_3), 1,20 (t, $\underline{J}$ =7Hz; 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1,52 (q, $\underline{J}$ =7Hz; 2H, CH_3CH_2), 3,50 (s; 2H, $-\text{CH}_2-$), 4,08 (s; 2H, 6-H), 4,17 (q, $\underline{J}$ =7Hz; 2H, $\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$)

MS (70 eV): m/e = 254 (3 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 206 (12 %, $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^{+\bullet}$), 151 (24 %), 134 (19 %), 41 (27 %, $\text{C}_3\text{H}_5^{+\bullet}$), 29 (100 %, $\text{C}_2\text{H}_5^{+\bullet}$)

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (251,1)	Ber.	C 62,15	H 6,77	N 5,57
	Gef.	C 61,88	H 6,74	N 5,64

3-Cyano-4,5,5-trimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (99)

Zu einer Lösung von 1,5 g (10 mmol) 20 in 30 ml Methanol fügt man 2,28 g (20 mmol) 89d hinzu. Es wurde aus Ether/Pentan(1:1) umkristallisiert. Das Produkt war identisch mit dem aus 20 und 89a erhaltenen.

2,2-Dicyano-4,4-dimethyl-spiro cyclopropan-1,3-
tetrahydrofuran -2-on (99)

Zu einer Lösung von 1,76 g (10 mmol) 52 in 30 ml Ether gibt man eine etherische Lösung von 89a hinzu bis eine schwache Gelbfärbung bestehen bleibt. Nach 2 h wird das Reaktionsgemisch i.Vak. eingeengt und der Rückstand aus Ether umkristallisiert. 99 resultiert in farblosen Kristallen.

Ausb. 1,87 g (98 %)

Schmp. 134 - 135°C

IR(KBr): 2950 (C-H), 2220 (C=N), 1765 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,15 (s; 3H, CH₃), 1,52 (s; 3H, CH₃)

2,21 (s; 2H, CH₂), 4,10 (d, J = Hz; 1H, 5-H)

4,29 (d, J = Hz; 1H, 5-H)

MS (70 eV): m/e = 190 (2 %, M⁺), 160 (5 %, M-CH₂O⁺),

133 (20 %, m/e 160-HCN⁺), 83 (100 %)

C₁₀H₁₀N₂O₂ (190,2) Ber. C 63,15 H 5,26 N 14,73

Gef. C 63,08 H 5,22 N 14,62

2,2-Dicyano-3,4,4-trimethyl-spiro cyclopropan-1,3-
tetrahydrofuran -2-on (100)

Zu einer Lösung von 1,76 g (10 mmol) 52 in 30 ml Ether gibt man eine etherische Lösung von 89b hinzu bis eine Rotfärbung bestehen bleibt. Nach 2 h ist 100 in farblosen Kristallen ausgefallen.

Ausb. 2,00 g (98 %)

Schmp. 170 - 171°C

IR(KBr): 2950 (C-H), 2240 (C≡N), 1770 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 Aceton): δ = 1.21 (s; 3H, CH_3), 1.43 (s; 3H, CH_3),
1.47 (d, $\underline{J}$ =6Hz; 3H, $\text{CH}_3\text{-C}$),
2.80 (q, $\underline{J}$ =6Hz; 1H, $\text{CH}_3\text{-C-H}$),
4.32 (d, $\underline{J}$ =1Hz; 2H, 5-H)

MS (70 eV): m/e = 204 (0.3 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 133 (5 %), 112 (39%), 83 (100%)

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (204.2)	Ber.	C 64.71	H 5.88	N 13.70
	Gef.	C 64.34	H 5.89	N 13.70

5,5-Dicyano-3,3,4,4-tetramethyl-spiro (1-pyrazolin)-
4,3-tetrahydrofuran -2-on (101)

Zu einer Lösung von 1.76 g (0.01 mol) 52 in 30 ml Ether gibt man eine etherische Lösung von 89c hinzu bis eine Rotfärbung bestehen bleibt. Nach 2 h wird das Reaktionsgemisch i. Vak. eingeeengt und der-Rückstand aus Ether umkristallisiert. 101 wurde in farblosen Kristallen erhalten.

Ausb. 2.41 g (98 %)

Schmp. 116 - 117°C

IR(KBr): 2970 (C-H), 2240 (C≡N), 1780 (C=O), 1560 cm^{-1} (N=N)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.42 (s; 3H, CH_3), 1.65 (s; 3H, CH_3),
1.83 (s; 3H, CH_3), 2.10 (s; 3H, CH_3), 4.37 (d,
 $\underline{J}$ =9Hz; 1H, 5-H), 4.85 (d, $\underline{J}$ =9Hz; 1H, 5-H)

MS (70 eV): m/e = 246 (0.01 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 218 (1 %, $\text{M-N}_2^{+\bullet}$),
203 (71 %, $m/e 218\text{-CH}_3^{+\bullet}$), 176 (100 %)
56 (49 %, $\text{C}_4\text{H}_8^{+\bullet}$), 41 (61 %, $\text{C}_3\text{H}_5^{+\bullet}$)

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ (246.1)	Ber.	C 58.54	H 5.69	N 22.76
	Gef.	C 58.62	H 5.76	N 22.85

5,5-Dicyano-4,4-dimethyl-3-trimethylsilyl-spiro-
(1-pyrazolin)-4,3-tetrahydrofuran -2-on (102)

Zu einer Lösung von 1,76 g (10 mmol) 52 in 30 ml Ether gibt man 1,14 g (10 mmol) 89d hinzu. Nach 100 h im Dunkeln bei Raumtemp. kristallisierte 93 in gelblichen Kristallen aus. Umkristallisiert wurde aus Ether.

Ausb. 2,85 g (97 %)

Schmp. 159 - 160°C

IR(KBr): 2250 (C=N), 1760 (C=O), 1250, 1000 cm^{-1} (C-O-C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,40 (s; 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 1,40 (s; 3H, CH_3),
1,57 (s; 3H, CH_3), 4,12 (s; 2H, 5-H), 6,85 (s; 1H)

MS (70 eV): m/e = 290 (5 %, M^{+}), 275 (1,5 %, $\text{M}-\text{CH}_3^{+}$),
247 (14 %, $m/e 275-\text{N}_2^{+}$), 73 (100 %)

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{Si}$ (290,2)	Ber.	C 53,79	H 6,20	Si 9,65
	Gef.	C 54,65	H 6,04	Si 9,35

3,3-Dicyano-4,4-dimethyl-spiro bicyclo 2,2,1 hept(5)en-
2,3-tetrahydrofuran -2-on (104)

Zu einer Lösung von 1,76 g (10 mmol) 52 in 50 ml Benzol gibt man bei Raumtemp. 10 ml Cyclopentadien (103). Nach 10 min unter Rückfluß wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand aus Ether umkristallisiert. 104 wird in farblosen Kristallen erhalten.

Ausb. 2,38 (97 %)

Schmp. 124 - 124,5°C

IR(KBr): 2960 (C-H), 2260 (C=N), 1785 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.40 (s; 3H, CH_3), 1.62 (s; 3H, CH_3),
 1.70-2.20 (m; 2H), 3.20-4.05 (m; 2H),
 4.14 (m; 2H, 5-H), 6.50 (m; 2H, =C-H)
 MS (70 eV): m/e = 242 (1 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 212 (0.3 %, $\text{M}-\text{CH}_2\text{O}^{+\bullet}$),
 177 (15 %, $\text{M}-\text{C}_5\text{H}_5^{+\bullet}$), 66 (100 %, $\text{C}_5\text{H}_6^{+\bullet}$)
 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (242.2) Ber. C 69.42 H 5.79 N 11.57
 Gef. C 69.71 H 6.00 N 11.40

4,5,5-Trimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (105)

33 g (0.2 mol) 90 wird mit 300 ml konz. Salzsäure 100 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird zweimal mit je 100 ml Ether extrahiert, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand über eine 5 cm Vigreux-Kolonnen destilliert. 105 resultiert als farblose Flüssigkeit.

Ausb. 22.4 g (81 %)

Sdp. 59 - 61°C/0.1 Torr

n_D^{20} 1.4835

IR(Film): 2960 (C-H), 1720 (C=O), 1630 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.14 (s; 6H, CH_3), 1.97 (d, $J=1,3\text{Hz}$; 3H, CH_3),
 4.07 (s; 2H, 6-H), 5.73 (q, $J=1,3\text{Hz}$; 1H, 3-H)
 MS (70 eV): m/e = 140 (2 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 110 (19 %, $\text{M}-\text{CH}_2\text{O}^{+\bullet}$), 95 (45 %, $m/e 110-\text{CH}_3^{+\bullet}$), 67 (54 %, $m/e 95-\text{CO}^{+\bullet}$),
 39 (100 %, C_3H_3^+)

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$ (140.2) Ber. C 68.54 H 8.62
 Gef. C 68.51 H 8.61

4,5-Dimethyl-5-ethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (106)

17,9 g (0,1 mol) 91 wird mit 200 ml konz. Salzsäure 100 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird zweimal mit je 100 ml Ether extrahiert, das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen und der Rückstand über eine 5 cm Vigreux-Kolonne destilliert. 106 resultierte als farblose Flüssigkeit.

Ausb. 12,3 g

Sdp. 61 - 63°C/0,05 Torr

n_D^{20} 1,4864

IR(Film): 2960 (C-H), 1710 (C=O), 1625 cm⁻¹ (C=C)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,89 (t, $J=7$ Hz; 3H, CH₃CH₂), 1,08 (s; 3H, CH₃), 1,55 (q, $J=7$ Hz; 2H, CH₃CH₂), 1,97 (d, $J=1,3$ Hz; 3H, 4-CH₃), 4,04 (d, $J=$ Hz; 1H, 6-H), 4,24 (d, $J=$ Hz; 1H, 6-H), 5,86 (q, $J=1,3$ Hz; 1H, 3-H)

MS (70 eV) m/e = 154 (9 %, M⁺), 124 (19 %, M-CH₂O⁺), 109 (100%), 81 (37 %, m/e 109-CO⁺), 41 (74 %, C₃H₅⁺)

C₉H₁₄O₂ (156,2)

Ber. C 70,13

H 9,09

Gef. C 69,48

H 9,09

3-Brom-5,5-dimethyl-2-oxo-5,6-2H-pyran (107)

6,4 g (0,05 mol) 85 in 30 ml Tetrachlorkohlenstoff wird unter UV-Belichtung tropfenweise mit 9,7 g (0,06 mol) Brom umgesetzt. Das Lösungsmittel wird bei 50°C abgezogen und der Rückstand i.Vak. destilliert. 107 wird aus Ether umkristallisiert. Farblose Kristalle.

Ausb. 10,1 g (99 %)

Sdp. 95 - 96°C/0,2 Torr

Schmp. 58 - 58,5°C (Lit³³) 58 - 59°C)

IR(KBr): 2960 (C-H), 1725 (C=O), 1600 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.20 (s; 6H, CH_3), 4.05 (s; 2H, 6-H),
7.05 (s; 1H, 4-H)

MS (70 eV): m/e = 204 (11 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 174 (12 %, $\text{M-CH}_2\text{O}^{+\bullet}$),
(^{79}Br) 159 (11 %, m/e 174- $\text{CH}_3^{+\bullet}$), 125 (72 %),
97 (32 %), 67 (100 %, m/e 97- $\text{CH}_2\text{O}^{+\bullet}$)

3-Brom-5-ethyl-5-methyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (108)

7.0 g (0.05 mol) 86 in 30 ml Tetrachlorkohlenstoff wird unter UV-Belichtung tropfenweise mit 9.7 g (0.06 mol) Brom umgesetzt. Das Lösungsmittel wird bei 50°C abgezogen und der Rückstand i.Vak. destilliert. 108 resultierte als gelbliche viskose Flüssigkeit.

Aus. 10.7 g (98 %)

Sdp. 101 - 102°C/0.2 Torr

n_D^{20} 1.5213

IR(Film): 2960 (C-H), 1720 (C=O), 1600 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.00 (t, $\underline{J}$ =7Hz; 3H, CH_3CH_2), 1.20 (s; 3H, CH_3), 1.65 (q, $\underline{J}$ =7Hz; 2H, CH_3CH_2), 4.27 (s; 2H, 6-H), 7.25 (s; 1H, 4-H)

MS (70 eV): m/e = 218 (7 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 173 (24 %, $\text{M-CH}_2\text{O-CH}_3^{+\bullet}$),
(^{79}Br) 139 (100 %, $\text{M-Br}^{+\bullet}$), 111 (22 %, m/e 139- $\text{CO}^{+\bullet}$),
81 (32 %, m/e 111- $\text{CH}_2\text{O}^{+\bullet}$), 53 (76 %, $\text{C}_4\text{H}_5^{+\bullet}$)

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ (219.1)	Ber.	C 43.84	H 5.02	Br 36.53
	Ber.	C 43.80	H 5.02	Br 36.60

3-Brom-5,5-diethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (109)

7,7 g (0,05 mol) 87 wird in 30 ml Tetrachlorkohlenstoff unter UV-Belichtung tropfenweise mit 9,7 g (0,06 mol) Brom umgesetzt. Das Lösungsmittel wird bei 50°C abgezogen und der Rückstand i.Vak. destilliert. 109 wurde als gelbliche viskose Flüssigkeit erhalten.

Ausb. 11,1 g (96 %)

Sdp. 94 - 96°C/0,05 Torr

n_D^{20} 1,5194

IR(Film): 2960 (C-H), 1730 (C=O), 1605 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_3): δ = 0,95 (t, $J=7\text{Hz}$; 6H, CH_3CH_2), 1,63 (q, $J=7\text{Hz}$; 4H, CH_3CH_2), 4,35 (s; 2H, 6-H), 7,30 (s; 1H, 4-H)

MS (70 eV): m/e = 232 (2 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 203 (10 %, $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5^{+\bullet}$), (^{79}Br) 153 (55 %, $\text{M}-\text{Br}^{+\bullet}$), 125 (100 %), 57 (100 %)

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ (233,1)	Ber.	C 46,37	H 5,58
	Gef.	C 45,96	H 5,64

3-Brom-5-methyl-5-propyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (110)

7,7 g (0,05 mol) 88 in 30 ml Tetrachlorkohlenstoff wird unter UV-Belichtung tropfenweise mit 9,7 g (0,06 mol) Brom umgesetzt. Das Lösungsmittel wird bei 50°C abgezogen und der Rückstand i.Vak. destilliert. 110 wurde als gelbliche viskose Flüssigkeit erhalten.

Ausb. 10,9 g (94 %)

Sdp. 110 - 115°C/0,2 Torr

n_D^{20} 1,5060

IR(Film): 2960 (C-H), 1735 (C=O), 1610 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.18 (s; 3H, CH_3), 0.93-1.51 (7H, C_3H_7),
4.28 (d, $J=0,7\text{Hz}$; 2H, 6-H), 7.26 (s; 1H, 4-H),

MS (70 eV): m/e = 232 (1.5 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 190 (16 %, $\text{M-C}_3\text{H}_6^{+\bullet}$),
(^{79}Br) 153 (66 %, $\text{M-Br}^{+\bullet}$), 125 (14 %, $m/e153-\text{CO}^{+\bullet}$),
53 (100 % C_4H_5^{+}), 41 (94 %, C_3H_5^{+})

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ (233.1)	Ber.	C 46.37	H 5.58
	Gef.	C 46.35	H 5.71

3-Brom-4,5,5-trimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (111)

7.0 g (0.05 mol) 105 in 30 ml Tetrachlorkohlenstoff wird in der Siedehitze unter innerer UV-Belichtung tropfenweise mit 12.8 g (0.08 mol) brom umgesetzt. Das Lösungsmittel wird bei 50°C abgezogen und der Rückstand i.Vak. destilliert. 111 resultierte als gelbliche viskose Flüssigkeit.

Ausb. 9.16 g (84 %)

Sdp. 114 - 115°C/0.4 Torr

n_D^{20} 1.5360

IR(Film): 2965 (C-H), 1725 (C=O), 1600 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.21 (s; 6H, CH_3), 2.17 (s; 3H, 4- CH_3),
4.15 (s; 2H, 6-H)

MS (70 eV): m/e = 218 (3 %, M^{+}), 173 (12 %, $\text{M-CH}_3-\text{CH}_2\text{O}^{+}$),
139 (21 %, $\text{M-Br}^{+\bullet}$), 111 (13 %, $m/e139-\text{CO}^{+}$),
81 (45 %, $m/e111-\text{CH}_2\text{O}^{+}$), 39 (100 %, C_3H_3^{+})

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ (219.1)	Ber.	C 43.84	H 5.02
	Gef.	C 43.68	H 5.05

3-Cyano-4-brommethyl-5,5-dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran(112)

8,25 g (0,05 mol) 90 in 70 ml Tetrachlorkohlenstoff wird in der Siedehitze unter innerer UV-Belichtung tropfenweise mit 12,8 g (0,08 mol) Brom umgesetzt. Das Lösungsmittel wird bei 70°C abgezogen und der Rückstand aus Ether umkristallisiert. 112 wird in gelblichen Kristallen erhalten.

Ausb. 11,8 g (97 %)

Schmp. 80 - 81°C

IR(KBr): 2960 (C-H), 2220 (C=N), 1710 (C=O), 1605 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,28 (s; 6H, CH_3), 4,06 (s; 2H, CH_2Br),
4,12 (s; 2H, 6-H)

MS (70 eV): m/e = 243 (18 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 213 (13 %, $\text{M-CH}_2\text{O}^{+\bullet}$),
(^{79}Br) 164 (32 %), 134 (81 %, m/e 164- $\text{CH}_2\text{O}^{+\bullet}$),
39 (100 %, C_3H_3^{+})

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$ (244,1)	Ber.	C 44,28	H 4,10	N 5,74
	Gef.	C 43,02	H 3,92	N 5,56

5,5-Dimethyl-2-oxo-tetrahydro-2H-pyran (113)

20,4 g (0,1 mol) 107 wird in 200 ml Methanol in Gegenwart von 1 g Palladium auf Aktivkohle (Platinoxid, Palladium/Bariumsulfat) mit Wasserstoff bei Normaldruck hydriert. Destillation i.Vak. lieferte 113 als farblose Flüssigkeit.

Ausb. 8,0 g (62 %)

Sdp. 63 - 65°C/0,7 Torr (Lit⁴¹) 64°C/0,7 Torr)

n_D^{20} 1,4521 (Lit⁴¹) 1,4520)

MS (70 eV): m/e = 128 (14 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 98 (33 %, $\text{M-CH}_2\text{O}^{+\bullet}$),
70 (71 %), 56 (100 %, m/e 98- $\text{CH}_2\text{CO}^{+\bullet}$)

4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-tosylhydrazon (114)

12,8 g (0,1 mol) 39a und 18,6 g Toluolsulfonsäurehydrazin werden in 200 ml Ethanol unter Zusatz von 5 ml Eisessig und 1 ml konz. Salzsäure 1 h unter Rückfluß erhitzt. Aus der abgekühlten Lösung kristallisiert 114 in farblosen Kristallen aus. Ausb. 28 g (95 %)

Schmp. 126 - 127°C

IR(KBr): 3200(N-H), 2960 (C-H), 1740 (C=O), 1600 cm⁻¹ (C=C)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,26 (s; 6H, CH₃), 2,45 (s; 3H, CH₃-Arom),
4,28 (s; 2H, 5-H), 7,4-7,95 (4H, Arom.),
11,18 (s; 1H, N-H)

MS (70 eV): m/e = 296 (0,2 %, M⁺), 156 (10 %, C₇H₇SO₂H⁺),
141 (100 %, M-C₇H₇SO₂^{•+}), 91 (43 %, C₇H₇⁺)

C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₄ S (296,2)	Ber.	C 52,70	H 5,40	N 9,46
	Gef.	C 52,47	H 5,45	N 9,45

4-Ethyl-4-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-tosylhydrazon (115)

14,2 g (0,1 mol) 39b und 18,5 g (0,1 mol) Toluolsulfonsäurehydrazin werden analog 114 umgesetzt. Farblose Kristalle.

Ausb. 28,2 g (92 %)

Schmp. 118 - 119°C

IR(KBr): 3180 (N-H), 2965 (C-H), 1740 (C=O), 1600 cm⁻¹ (C=C)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,75 (t, J=7Hz; 3H, CH₃CH₂), 1,24 (s; 3H, CH₃),
1,62 (q, J=7Hz; 2H, CH₃CH₂), 2,45 (s; 3H, CH₃), 4,20 (d, J=9Hz; 1H, 5-H),
4,39 (d, J=9Hz; 1H, 5-H), 7,4-7,95 (4H, Arom), 11,18 (1H, N-H)

MS (70 eV): m/e = 310 (0,2 %, M⁺), 155 (100 %, M-C₇H₇SO₂^{•+})

C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₄ S (310,2)	Ber.	C 54,19	H 5,80	N 9,03
	Gef.	C 53,79	H 5,80	N 9,17

E. Literaturverzeichnis

= =====

- 1) A.R. Pinder, Chem.Rev. 64, 551 (1964).
- 2) D.M. Green, A.G. Long, P.J. May und A.F. Turner,
J.Chem.Soc. 766 (1964).
- 3) M.H. Benn und L.J. Yelland,
Canad.J.Chem. 46, 729 (1968).
- 4) R.M. Moriarty, C.R. Romain, I.L. Karle und J.L. Karle
J.Amer.Chem.Soc. 87, 3251 (1965).
- 5) G. Bach, J. Capitaine und C.R. Engel
Canad.J.Chem. 46, 733 (1968).
- 6) A. Lorden, K.Stöckel und T. Reichstein
Helv.Chim.Acta, 52, 1940 (1969).
- 7) P.G. Caltrider, Antibiotics, 1, 672 (1967).
- 8) Y.S. Rao, Chem.Rev. 64, 353 (1964).
- 9) Y.S. Rao, Chem.Rev. 76, 625 (1976).
- 10) A.A. Avetisyan und M.T. Danyan,
Russ.Chem.Rev. 46(7), 643 (1977).
- 11) R. Kuhn und D. Jerchel, Chem.Ber. 76, 413 (1943).
- 12) W. Borsche und M. Lewinsohn,
Ber.dtsch.chem.Ges. 66, 1792 (1933).
- 13) R. Hänsel, L. Langhammer und H. Rimpler,
Arch.Pharm.(Weinheim, Ger.), 300, 157 (1967).
- 14) G. Falsone und E.A. Noack,
Liebigs Ann.Chem. 1009 (1976).
- 15) R.M. Carlson, A.R. Oyler und J.R. Peterson,
J.Org.Chem. 40, 1610 (1975).
- 16) W. Mors, M. Magalhas und O. Gottlieb in L. Zechmeister,
Fortschr. Chem. org. Naturstoffe, Bd 20, 131 (1962).

- 17) R. Toda, T. Tokunaga, T. Ouchida, K. Schiroya und
T. Nakamoto, Chemotherapy (Tokyo) 6, 91 (1958).
- 18) R.N. Lacey und R.E. Graham, Brit. 740,076
Chem.Abstr. 50, 16867g (1956).
- 19) R. Kretzschmar und H.J. Teschendorf,
Chem.-Ztg. 98, 24 (1974).
- 20) C. Mentzer, Franz.Pat. 995464, Chem.Abstr. 51, 18453d(1957).
- 21) S.M. Kupchan, R.J. Hemingway, D. Werner, A. Karim,
A.T. Mc Phail und G.A. Sim, J.Amer.Chem.Soc. 90, 3596(1968).
- 22) S.M. Kupchan, R.J. Hemingway, D. Werner, A. Karim,
J.Org.Chem. 34, 3903 (1969).
- 23) W. Herz, R.B. Mitra und P. Jayaraman,
J.Amer.Chem.Soc. 81, 6061 (1959).
- 24) S.M. Kupchan, Y. Aynehchi, J.M. Cassady, H.K. Schnoes und
A.L. Burlingame, J.Org.Chem. 34, 3867 (1969).
- 25) P.A. Grieco und C.S. Pogonowski,
J.Org.Chem. 39, 4958 (1974).
- 26) S.M. Kupchan, M.A. Eakin und A.M. Thomas,
J.Med.Chem. 14, 1147 (1971).
- 27) P.A. Grieco, J.A. Noguez, Y. Masaki, K. Hiroi, M. Nishizawa,
A. Rosowsky, S. Oppenheim und H. Lazarus,
J.Med.Chem. 20, 71 (1977).
- 28) P.A. Grieco, Synthesis 67, (1975).
- 29) R.B. Gammill, C.A. Wilson und T.A. Bryson,
Synth.Comm. 5, 245 (1975).
- 30) S.S. Newaz, Aldrichimica Acta Vol 10, No. 4 (1977).
- 31) H. Wamhoff und F. Korte, Synthesis 151 (1972).
- 32) H. Wamhoff in Methodicum Chemicum, Bd. 5, 679,
Georg-Thieme-Verlag (Stuttgart).

- 33) B. Spur, Diplomarbeit Universität Düsseldorf (1977).
- 34) G. Falsone und B. Spur, Liebigs Ann.Chem. 751 (1979).
- 35) W. Lehnert, Tetrahedron Lett. 54, 4723 (1970).
- 36) W. Lehnert, Tetrahedron 28, 663 (1972).
- 37) W. Lehnert, Tetrahedron 29, 635 (1973).
- 38) W. Lehnert, Tetrahedron 30, 301 (1974).
- 39) M. Cernayova, J. Kovac und J. Sura,
Collect. Czech. Chem. Commun. 42, 726 (1977).
- 40) G. Jones in Organic Reaktionen, Vol 15, 204,
John Wiley & Sons, Inc. (1967).
- 41) R.E. Bowman und J.F. Cavalla, J.Chem.Soc. 1171, (1954).
- 42) J.F. Cavalla, J.Chem.Soc. 4672, (1956).
- 43) J.W. Lynn, J.Amer.Chem.Soc. 77, 6067 (1955).
- 44) A. Silberstein, Monatsh. 24, 838 (1903).
A. Silberstein, Monatsh. 25, 13 (1904).
- 45) K. Zabel, P. Weyerstahl, H. Marschall und F. Nerdel,
Chem.Ber. 105, 1053 (1972).
- 46) J. Zabicky, J.Chem.Soc. 683 (1961).
- 47) M. Schwarz, Chem.Comm. 212 (1969).
- 48) E.J. Corey, J.Amer.Chem.Soc. 74, 5897 (1952).
- 49) E. Ziegler, H. Junek und U. Herzog,
Monatsh.Chem. 102, 1626 (1971).
- 50) H. Mc Nab, Chem.Soc.Rev. Vol 7, No 3, 345 (1978).
- 51) E. Lacey, J.Chem.Soc. 816 (1954).
- 52) G. Höfle, W. Steglich und H. Vorbrüggen,
Angew.Chem. 90, 602 (1978).
- 53) J. Boutagy und R. Thomas, Chem.Rev. 74, 87 (1974).
- 54) W.S. Wadsworth in Organic Reaktionen, Vol 25, 73,
John Wiley & Sons, Inc. (1977).

- 55) W. Fritsch, U. Stache und H. Ruschig,
Liebigs Ann.Chem. 699, 195 (1966).
- 56) W. Fritsch, U. Stache, W. Haede, K. Radscheit und H. Ruschig,
Liebigs Ann.Chem. 721, 168 (1969).
- 57) H.G. Lehmann und R. Wiechert, Angew.Chem. 80, 317 (1968).
- 58) H. Stetter, R. Rämisch, H. Kuhlmann, Synthesis 733 (1976).
- 59) H. Stetter, G. Dämbkes, Synthesis 403 (1977).
- 60) K. Katsuura, K. Igi (Kurashiki Rayon Co Ltd),
Ger.Offen 1,959,436 , Chem.Abstr. 73, P 56757 .
- 61) H. Günther, NMR-Spektroskopie,
Georg-Thieme Verlag (Stuttgart) 1973.
- 62) W.P. Weber, G.W. Gokel, Phase Transfer Catalysis in Organic
Synthesis, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York(1977).
- 63) K. Holmberg, B. Hansen, Tetrahedron Lett. 2303 (1975).
- 64) W. Kirmse, H.J. Schladetsch und H.W. Büching,
Chem.Ber. 99, 2579 (1966).
- 65) G. Johns, C.J. Ranson und C.B. Reese, Synthesis 515 (1976).
- 66) C.J. Pedersen, Org.Synth. Vol. 52, 66 (1972).
- 67) A. Padwa, D. Dehm, J.Org.Chem. 40, 3139 (1975).
- 68) C. Pascual, J. Meier und W. Simon,
Helv.Chim.Acta 49, 164 (1966).
- 69) H. Kröper in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-
Müller), 4.Aufl, Bd. VI/2, S 511, 561, Thieme, (1963).
- 70) C. Moulineau, J.E. Dubois, Bull.Soc.Chim.Fr. 4363 (1970).
- 71) M.F. Ansell, M.H. Palmer, Quart.Rev.Chem.Soc. 18, 211 (1964).
- 72) J. Cason und E.J. Reist, J.Org.Chem. 23, 1668 (1958).
- 73) H. Reinheckel und K. Haage, J.Organomet.Chem. 10, P 28(1967).
- 74) R. Palm, H. Ohse und H. Cherdron
Angew.Chem. 78, 1093 (1966).
- 75) Zaugg in Org.React. 8 , 305 (1954).

- 76) S.M. Kupchan, D.C. Fessler, M.A. Eakin und T.J. Giacobbe,
Science 168, 376 (1970).
- 77) R.L. Hanson, H.A. Lardy und S.M. Kupchan,
Science 168, 378 (1970).
- 78) S.M. Kupchan, T.J. Giacobbe, I.S. Krull, A.M. Thomas,
M.A. Eakin und D.C. Fessler J.Org.Chem. 35, 3539 (1970).
- 79) K.H. Lee, E.S. Huang, C. Piantadosi, J.S. Pagano und
T.A. Geissmann, Cancer Res. 31, 1649 (1971).
- 80) K.H. Lee, S.H. Kim, C. Piantadosi, E.S. Huang und
T.A. Geissmann, J.Pharm.Sci. 63, 1162 (1974).
- 81) G.A. Howie, J.K. Stamos und J.M. Cassady,
J.Med.Chem. 19, 309 (1976).
- 82) G.A. Howie, P.E. Manni und J.M. Cassady
J.Med.Chem. 17, 840 (1974).
- 83) J.M. Cassady, S.R. Byrn, I.K. Stamos, S.M. Evans und A.Kenzie
J.Med.Chem. 21, 815 (1978).
- 84) R. Kuhn und Th. Wieland, Chem.Ber. 75, 121 (1942).
- 85) E. Draeger und Th. Wieland, Liebigs Ann.Chem. 760, 104 (1972)
- 86) F.C. Brown, C.K. Bradsher und S.W. Chilton,
J.Org.Chem. 21, 1271 (1956).
- 87) Chem.Abstr. 79, 32038r (1973).
- 88) Y. Yamada, K. Iguchi, K. Hosaka und K. Hagiwara,
Synthesis 669 (1974).
- 89) A.J. Fatiadi, Synthesis 165, 241 (1978).
- 90) F. Horinchi et al. Agric. Biol. Chem. 35, 2003 (1971).
- 91) R.K. Howe, J.W. Baker US-Pat. 3726662 (1973)
Chem.Abstr. 79, 1357 (1973).
- 92) B.R. O'Connor US-Pat. 3636057 (1972)
Chem.Abstr. 76, 99637 (1972)

- 93) Franz, Pat. 1365202, Lonza Ltd. Chem. Abstr. 61, 13202 (1964).
- 94) G.P. Ellis, I.L. Thomas, Progr. Med. Chem. 10, 245 (1974).
- 95) M. Schlosser, Topics in Stereochem. 5, 1 (1970)
- 96) P.A. Grieco und C.S. Pogonowski,
 J. Amer. Chem. Soc. 95, 3071 (1973).
- 97) H. Stetter, Angew. Chem. 88, 695 (1976).
- 98) E.J. Corey, U. Koelliker, T.K. Schaaf, und R.K. Varma,
 J. Amer. Chem. Soc. 93, 1491 (1971).
- 99) E.J. Corey und P.A. Grieco, Tetrahedron Lett. 107 (1972).
- 100) K.C. Nicalaou, G.P. Gasic und W.E. Barnette,
 Angew. Chem. 90, 360 (1978).
- 101) K.H. Büchel, H. Röchling und F. Korte
 Liebigs Ann. Chem. 685, 10 (1965).
- 102) E.I. Edwards, R. Epton und G. Mar
 J. Organomet. Chem. 107, 351 (1976).
- 103) K. Schlögl, Monatsh. Chem. 88, 601 (1957).
- 104) R. Eberhardt, H. Lehner und K. Schlögl,
 Monatsh. Chem. 104, 1409 (1973).
- 105) A.N. Nesmeyanov, G.B. Shul'pin, L.A. Fedorov, P.V. Petrovsky
 und M.I. Rybinskaya, J. Organomet. Chem. 69, 429 (1974).
- 106) L.M. Patt, K. Itaya und S.I. Hakomori,
 Nature (London) Vol. 273, 379 (1978).
- 107) M.B. Sporn, Cold Spring Harbor Conf. Cell Proliferation
 (1977) 801, Chem. Abstr. 88, 182117r (1978).
- 108) L.G. Nickel, Chem. & Eng. News Oct. 9, 18 (1978).
- 109) T. Minami, I. Niki und T. Agawa, J. Org. Chem. 39, 3236 (1974).
- 110) T. Minami, M. Matsumoto, H. Suganuma und T. Agawa,
 J. Org. Chem. 43, 2149 (1978).
- 111) G. Jones und W.J. Rae, Tetrahedron 22, 3021 (1966).

- 112) G. Falsone und B. Spur, Liebigs Ann.Chem. 923 (1979).
- 113) J.S. Meek, J.Chem.Educ. 52, 541 (1975).
- 114) M. Sakai, Bull.Chem.Soc.Jpn. 49, 219 (1976).
- 115) N.P. Kir'yalov, J.Gen.Chem.USSR 8, 740 (1938)
Chem.Abstr. 33, 1297⁷ (1939).
- 116) N.P. Kir'yalov, J.Gen.Chem.USSR 9, 401 (1938)
Chem.Abstr. 33, 9284⁸ (1939).
- 117) F. Lynen, Angew.Chem. 77, 929 (1965).
- 118) P.M. Chakrabarti, N.B. Chapman und K. Clarke,
Tetrahedron 25, 2781 (1969).
- 119) N.B. Chapman, R.M. Scrowston und T.M. Sutton,
J.Chem.Soc.,Perkin Trans. 1, 3011 (1972).
- 120) R. Neidlein und C. Gehringer,
Arch.Pharm.(Weinheim, Ger.), 307, 232 (1974).
- 121) J. Fried und R.C. Elderfield, J.Org.Chem. 6, 577 (1941).
- 122) J. Hamelin und R. Carrie,
Bull.Soc.Chim.Fr. 2162, 2513, 2521, 3000 (1968).
- 123) J. Bastus, Tetrahedron Lett. 955 (1963).
- 124) R. Huisgen, Angew.Chem. 75, 604, 742 (1963).
- 125) T.V. von Auken und K.L. Rinehart,
J.Amer.Chem.Soc. 84, 3736 (1962).
- 126) R. Clinging, F.M. Dean und L.E. Houghton,
J.Chem.Soc.C, 897 (1970).
- 127) F.M. Dean und B.K. Park, J.Chem.Soc.Perkin Trans 1,1260(1976)
- 128) F.M. Dean und B.K. Park, Tetrahedron Lett. 4275 (1974).
- 129) R. Clinging, F.M. Dean und L.E. Houghton,
J.Chem.Soc. Perkin Trans. 1, 66 (1974).
- 130) R. Danion-Bougot und P. Carrie, Bull.Soc.Chim.Fr.3511(1972).
- 131) R. Clinging, F.M. Dean, L.E. Houghton und B.K. Park,
Tetrahedron Lett. 1227 (1976).

- 132) R.M. Srivastava, B.J. Carthy und B. Fraser-Reid,
Tetrahedron Lett. 2175 (1974).
- 133) S. Pati in The chemistry of diazonium and diazogrups,
John Wiley & Sons Inc. 1, 2 (1978).
- 134) D. Seyferth, A.W. Dow, H. Menzel und T.C. Flood,
J.Amer.Chem.Soc. 90, 1080 (1967).
- 135) D. Seyferth, H. Menzel, A.W. Dow und T.C. Flood,
J.Organomet.Chem. 44, 279 (1972).
- 136) A.G. Brook und R.F. Jones, Can.J.Chem. 47, 4353 (1969).
- 137) H. Otomasu, T. Tanaka und M. Aoyagi,
Chem.Pharm.Bull. 24, 782 (1976).
- 138) A. Leibenguth, L. Jung und P. Cardier,
C.R.Acad.Sci.Ser. C 288, 133 (1979).
- 139) N.P. Shusherina, N.D. Dmitrieva, E.A. Luk'yanets und
R.Ya. Levina, Russ.Chem.Rev. 36(3), 175 (1967).
- 140) H. Pechmann und W. Mills,
Ber.Dtsch.Chem.Ges. 37, 3829 (1904).
- 141) M. Regitz, Diazoalkane, Eigenschaften und Synthesen,
Georg-Thieme Verlag (Stuttgart) 1977.
- 142) F. Nerdel, D. Frank, H.J. Lengert und P. Weyerstahl,
Chem.Ber. 101, 1850 (1968).
- 143) Neustädter, Liebigs Ann.Chem. 351, 300 (1907).
- 144) D. Davidson und S.A. Bernhard,
J.Amer.Chem.Soc. 70, 3426 (1948).
- 145) R.E. Ireland und M. Chaykovsky,
Org.Synth.Coll.Vol. V , 171 (1973).
- 146) Staudinger, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 50, 1019 (1917).
- 147) T. Meves, Liebigs Ann.Chem. 143, 202 (1867).
- 148) D.S. Breslow, E. Baumgarten und C.R. Hauser,
J.Amer.Chem.Soc. 66, 1286 (1944).

- 149) M.S. Newman und A. Arkell, J.Org.Chem. 24, 387 (1959).
- 150) H.J. Bestmann, Angew.Chem. 89, 361 (1977).
- 151) Linstead, J.Chem.Soc. 115 (1932).
- 152) Kenyon und Symons, J.Chem.Soc. 3580 (1953).
- 153) A. Fröling, Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 93(2), 47 (1974).
- 154) H. Stetter und K.H. Steinacker, Chem.Ber. 87, 205 (1954).
- 155) O. Nagase, Y. Hosokawa und M. Shimizu,
Chem.Pharm.Bull. 17, 398 (1969).
- 156) Th. Wieland und E.F. Möller, Chem.Ber. 81, 316 (1948).
- 157) B.R. Baker, R.E. Schaub, M.V. Querry und J.A. Williams,
J.Org.Chem. 17, 77 (1952).
- 158) Baker und Homan, Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 58, 1048 (1939).
- 159) W. Stilz und H. Pommer (BASF) Ger. 1,108,208
Chem.Abstr. 56, 11422^e (1962).
- 160) G.M. Kosolapoff, J.Chem.Soc. 3092 (1955).
- 161) F.A. Cotton und R.A. Schunn, J.Amer.Chem.Soc. 85, 2394 (1963).
- 162) L. Birkofer, A. Ritter und H. Wieden,
Chem.Ber. 95, 971 (1962).
- 163) O.M. Stewart, W.J. Uhl und B.W. Sand,
J.Organomet.Chem. 15, 329 (1968).
- 164) R.J. Fessenden und M.D. Coen, J.Med.Chem. 8, 604 (1965).
- 165) J. Livak, J.Amer.Chem.Soc. 67, 2218 (1945).
- 166) Dow Chemical Co (Erfinder E.C. Britton und J.C. Vander Weel)
US-Pat. 2530348 (1950), Chem.Abstr. 45, 2969 (1951).
- 167) P.N. James und H.R. Snyder, Org.Synth.Coll.Vol.4, 539 (1963).
- 168) E.R.H. Jones, T.Y. Shen und M.C. Whiting,
J.Chem.Soc. 230 (1950).
- 169) F. Arndt, Org.Synth.Coll.Vol. II, 165 (1943).
- 170) E.A. Werner, J.Chem.Soc. 115, 1093 (1919).

- 171) S.D. Andrews, A.C. Day, P. Raymond und M.C. Withing,
Org.Synth.Vol. 50, 27 (1970).
- 172) U. Schöllkopf und H.U. Scholz, Synthesis 271 (1976).
- 173) N.E. Searle, Org.Synth.Coll.Vol. IV, 424 (1963).

F. Spektrenanhang
=====

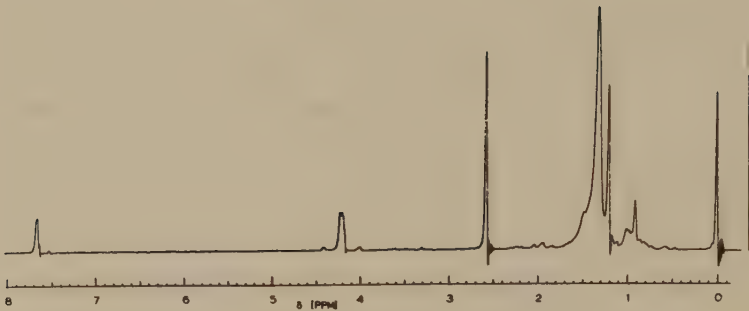


Abb. 1 : 60 MHz-NMR-Spektrum von 3-Acetyl-5-methyl-
5-nonyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (18) (CDCl_3)

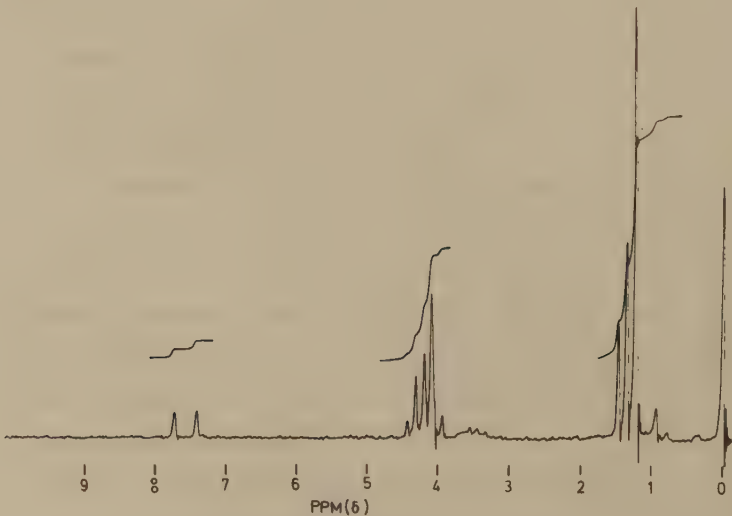


Abb. 2 : 60 MHz-NMR-Spektrum von 5,5-Dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-
2H-pyran-3-phosphonsäurediethylester (22) (CDCl_3)

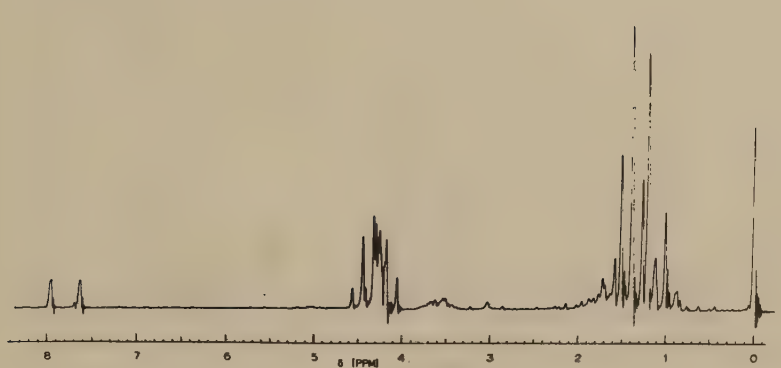


Abb. 3 : 60 MHz-NMR-Spektrum von 5-Ethyl-5-methyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-phosphonsäurediethylester (23) (CDCl_3)

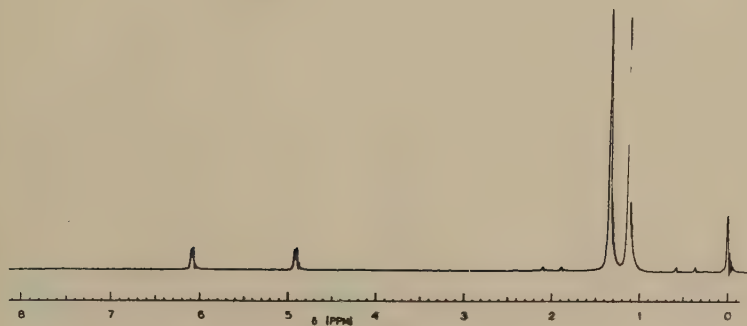


Abb. 4 : 60 MHz-NMR-Spektrum von 4,5-Di-tert.-butyl-2-oxo-5H-furan (30) (CDCl_3)

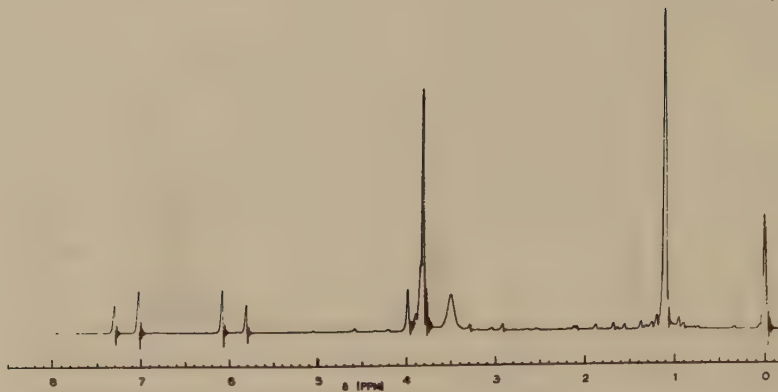


Abb. 5 : 60 MHz-NMR-Spektrum von 5-Hydroxy-4,4-dimethylpent-2-ensäuremethylester (32) (CDCl_3)

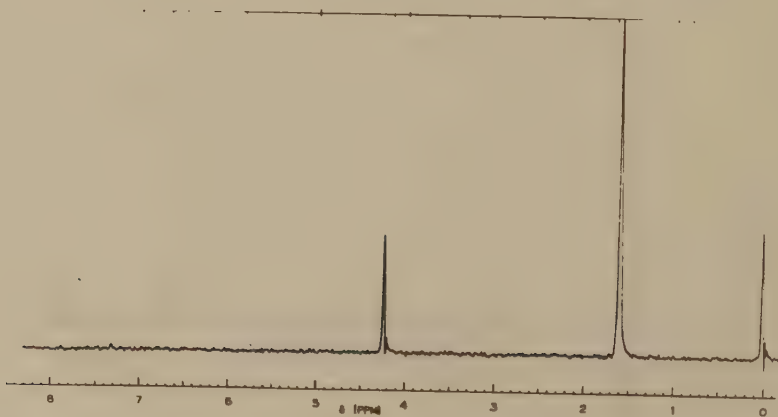


Abb. 6 : 60 MHz-NMR-Spektrum von 4,4-Dimethyl-2-oxotetrahydrofuran-3-methylenitril (52) (CDCl_3)

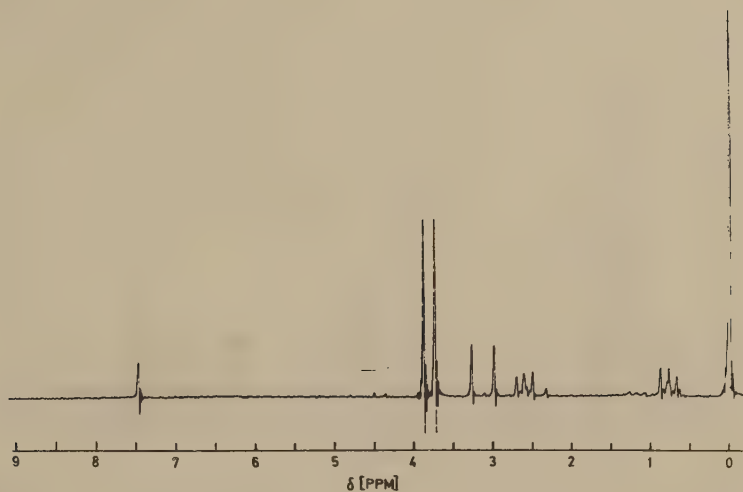


Abb. 7 : 80 MHz-NMR-Spektrum von 5,5-Dimethyl-2-oxo-5-silaheptylphosphonsäuredimethylester (56b) (CDCl_3)

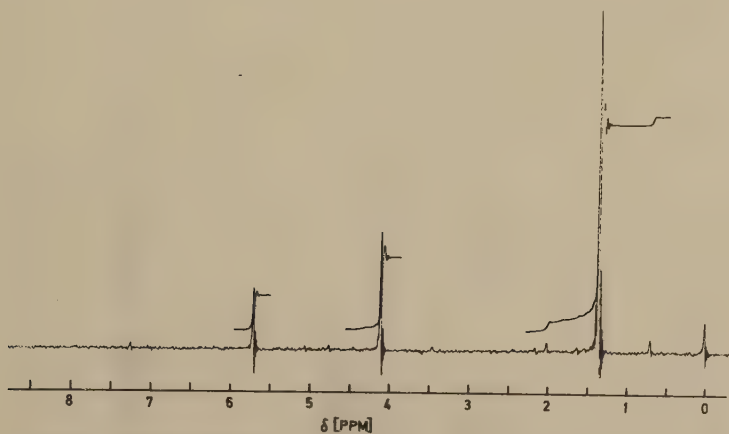


Abb. 8 : 80 MHz-NMR-Spektrum von (Z)-4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylen-monocarbonitril (57a) (CDCl_3)

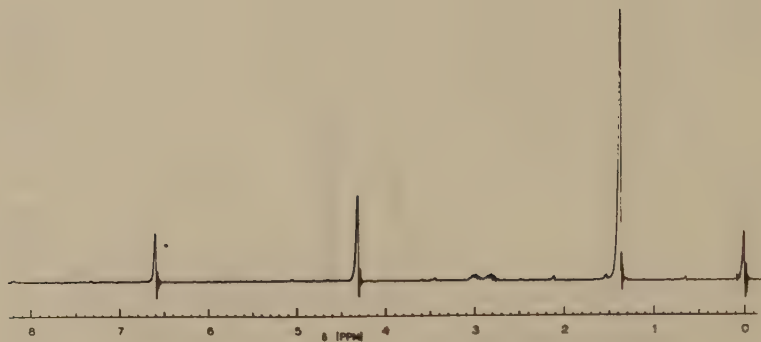


Abb. 9 : 60 MHz-NMR-Spektrum von (E)-4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylen-monocarbonitril (57b) (D_6 Aceton)

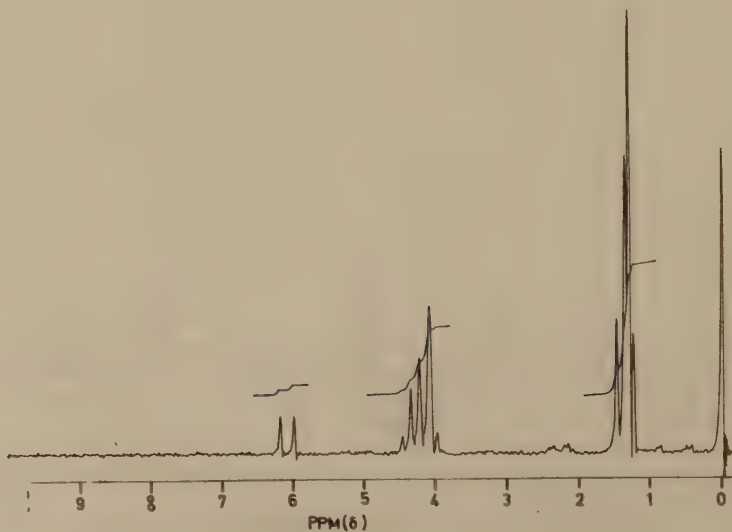


Abb.10 : 60 MHz-NMR-Spektrum von (Z)-4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylen-mono-phosphonsäurediethylester (61) ($CDCl_3$)

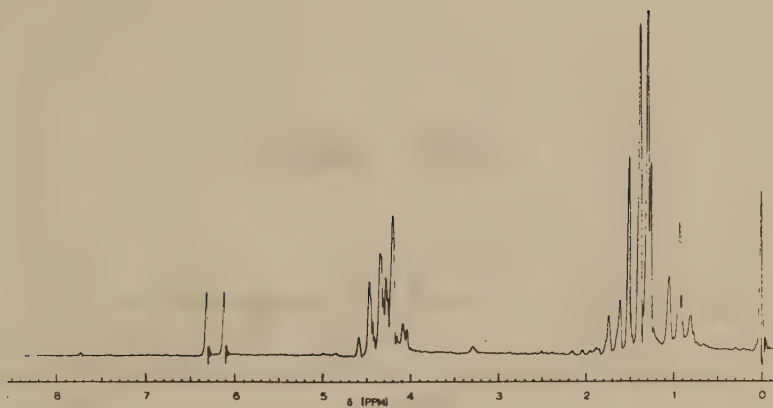


Abb.11 : 60 MHz-NMR-Spektrum von (Z)-4-Ethyl-4-methyl-2-oxotetrahydrofuran-3-methylen-mono-phosphonsäurediethylester (62) (CDCl_3)

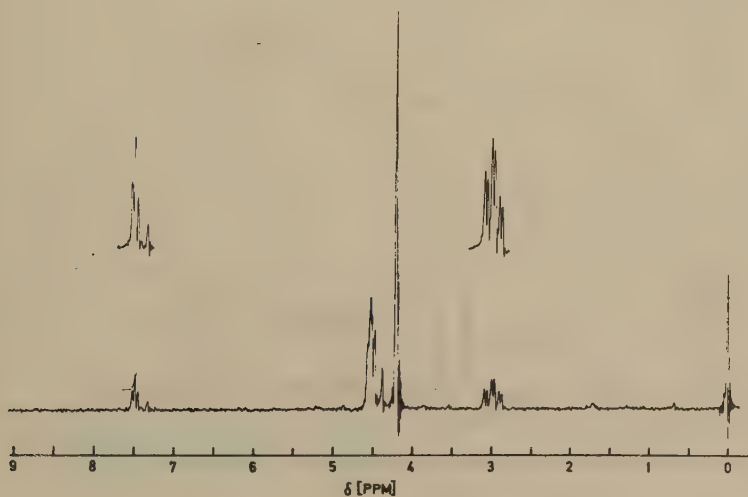


Abb.12 : 80 MHz-NMR-Spektrum von (E)-3-Ferrocenyliden-2-oxotetrahydrofuran (70) (CDCl_3)

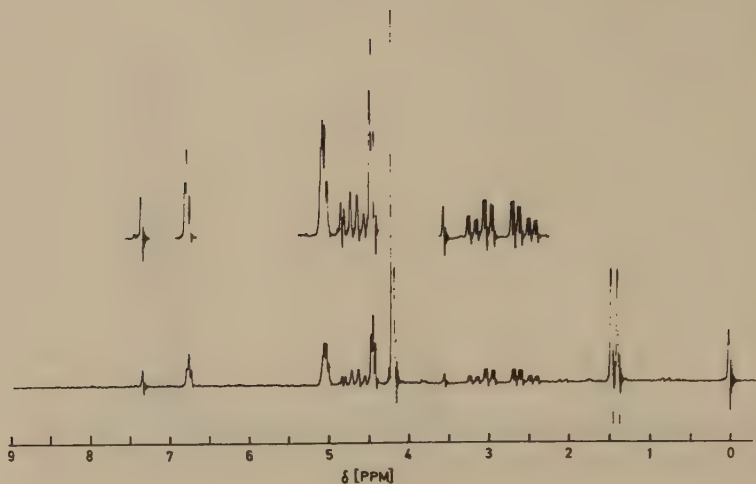


Abb.13 : 80 MHz-NMR-Spektrum von (E)-3-Ferrocenyliden-5-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran (71a) (CDCl₃)

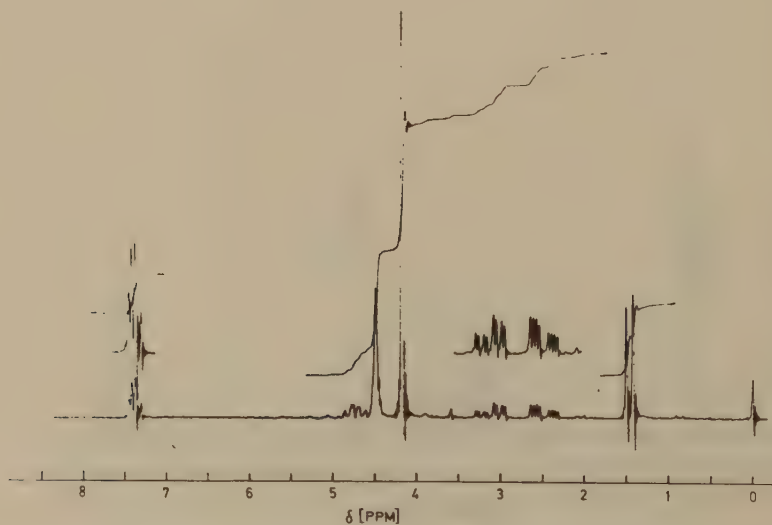


Abb.14 : 80 MHz-NMR-Spektrum von (Z)-3-Ferrocenyliden-5-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran (71b) (CDCl₃)

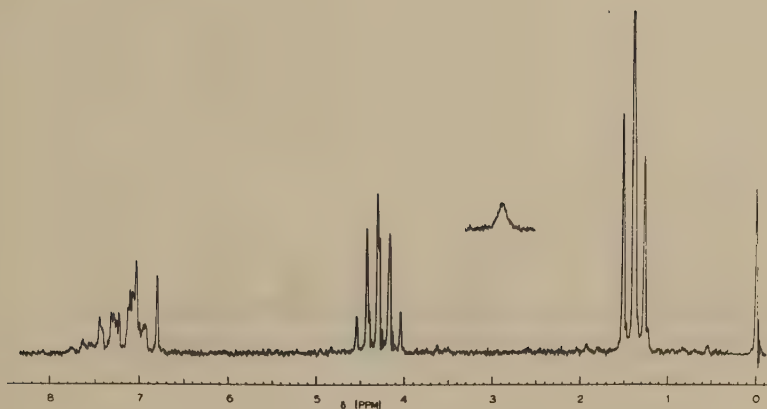


Abb.15 : 60 MHz-NMR-Spektrum von (E)-3-Diethylphosphonomethylen-2,3-dihydro-2-indolon (76) (CDCl_3)

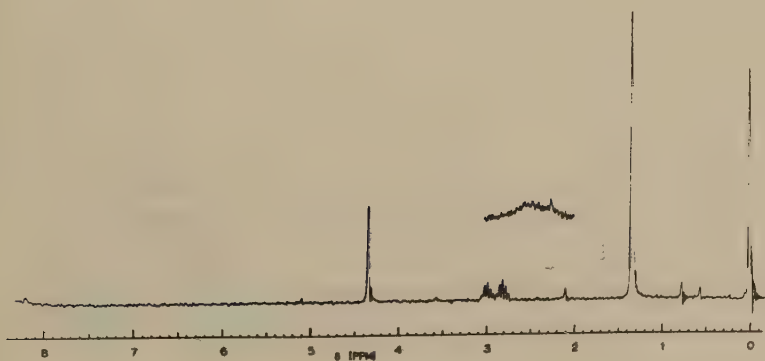


Abb.16 : 60 MHz-NMR-Spektrum von 5,5-Dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3,4-dicarbonsäure (7) ($\text{D}_7 \text{ DMF}$)

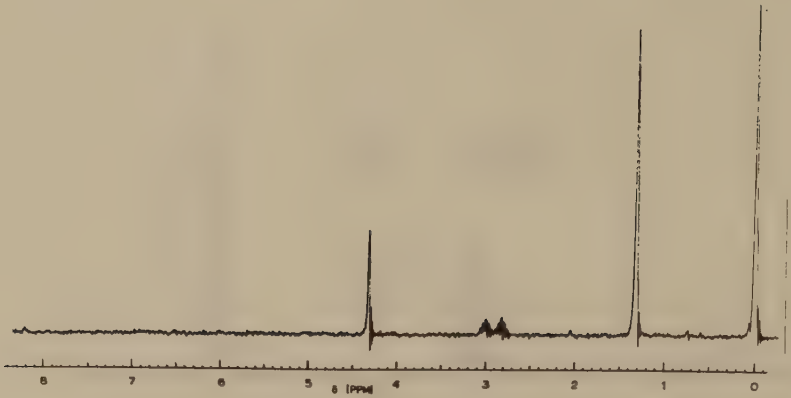


Abb.17 : 60 MHz-NMR-Spektrum von 3-Mercapto-5,5-dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-4-carbonsäure (84) (D_7 DMF)

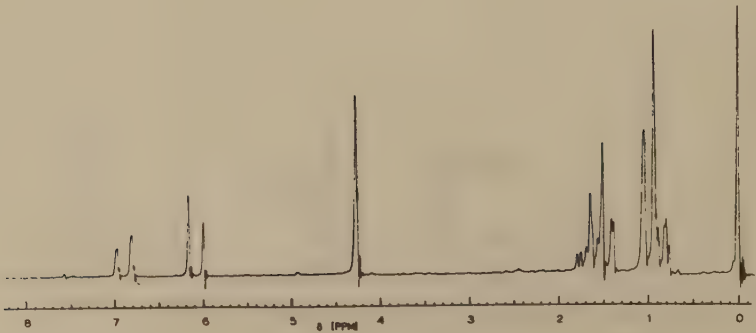


Abb.18 : 60 MHz-NMR-Spektrum von 5,5-Diethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (87), ($CDCl_3$)

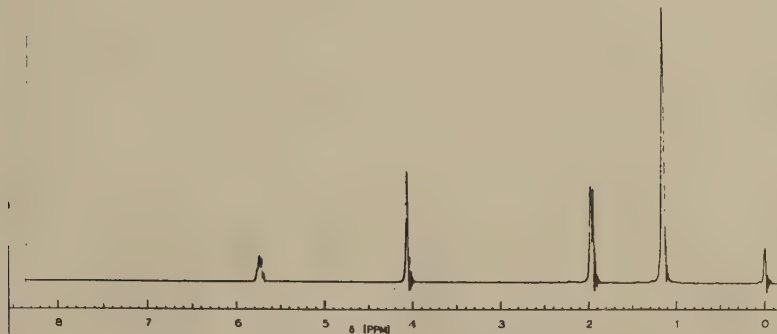


Abb. 19 : 60 MHz-NMR-Spektrum von 4,5,5-Trimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran (105) (CDCl_3)

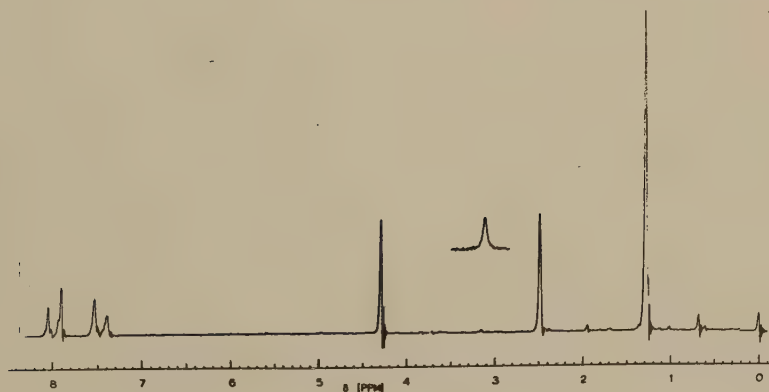


Abb. 20 : 60 MHz-NMR-Spektrum von 4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-tosylhydrazon (114) (CDCl_3)

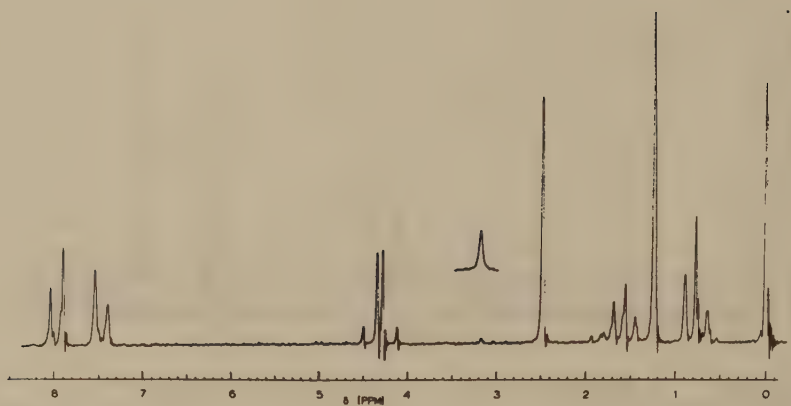


Abb. 21 : 60 MHz-NMR-Spektrum von 4-Ethyl-4-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-tosylhydrazon (115) (CDCl_3)

Meinem sehr verehrten Lehrer

Herrn Professor Dr. Leonhard Birkofer

danke ich herzlich für das starke Interesse, mit dem
er die Ausführung dieser Arbeit begleitet hat. Für das
mir stets entgegengebrachte Wohlwollen und Vertrauen
und die großzügige Unterstützung bin ich Herrn Pro-
fessor Birkofer besonders verpflichtet.

Herrn Dr. Giocchino Falsone danke ich sehr herzlich für
die stete Diskussionsbereitschaft.

Herrn Dr. G. Schmittberg danke ich recht herzlich für
die Aufnahme und Auswertung des röntgenen Wasser-
spektrums.

Mein Dank gilt ferner Herrn Dr. W. Heppner für die Auf-
nahme der ^{14}C -NMR- und IR- Spektren, sowie Frau I.
Jochims.

L e b e n s l a u f

Am 22.11.1953 wurde ich als zweiter Sohn des Färbereileiters Johannes Spur und seiner Ehefrau Erika, geb. Mückel, in Aachen geboren.

Durch die berufliche Veränderung meines Vaters zogen wir 1956 nach Mönchengladbach um.

Dort besuchte ich von 1960 bis 1964 die evangelische Volksschule Neuwerk. Von 1964 bis 1972 war ich Schüler des Mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasiums in Mönchengladbach, wo ich im Mai 1972 meine Reifeprüfung ablegte.

Im WS 1972/73 nahm ich an der RWTH Aachen das Studium im Fach Chemie auf.

Im WS 1973/74 begann ich das Zweitstudium im Fach Wirtschaftswissenschaften.

Im WS 1973/74 bestand ich das Diplom-Chemiker-Vorexamen.

Zum WS 1975/76 wechselte ich an die Universität Düsseldorf, an der ich im WS 1976/77 das Diplom-Chemiker-Hauptexamen ablegte. Die anschließende Diplomarbeit von November 1976 bis Juli 1977 sowie die vorliegende Doktorarbeit wurden im organisch-chemischen Institut der Universität Düsseldorf unter Leitung von Herrn Prof. Dr. L. Birkofer ausgeführt.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 1977 bis März 1979 im Institut für Organische Chemie der Universität Düsseldorf ausgeführt.

